

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DES MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État Membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	SANOFI-AVENTIS GMBH ÖSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Autriche	Tritazide 25 mg/125 mg Tabletten Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Autriche	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Belgique	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgique	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5mg /25mg	Comprimé	Orale
Bulgarie	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne	TRITACE 2.5 PLUS	2.5 mg /12.5mg	Comprimé	Orale
Bulgarie	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulgarie	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Chypre	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Chypre	TRIATEC PLUS	5mg /25mg	Comprimé	Orale
République Tchèque	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 République Tchèque	TRITAZIDE 2.5/12.5mg TRITAZIDE 5/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Danemark	sanofi-aventis Denmark A/S Slotsmarken 13	TRIATEC COMP	5mg/25mg	Comprimé	Orale

<u>État Membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	2970 Hørsholm Danemark				
Estonie	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Allemagne	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Comprimé	Orale
Estonie	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estonie	CARDACE PLUS	5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Finlande	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finlande	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Comprimé	Orale
France	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	COTRIATEC	5mg/12.5mg	Comprimé	Orale
Allemagne	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Allemagne	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Allemagne	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Allemagne	Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg Tabletten Ramilich comp 5 mg / 25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Allemagne	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Allemagne	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Allemagne	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Allemagne	Vesdil 2.5 Plus Vesdil 5 Plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Grèce	SANOFI-AVENTIS AEBE	TRIA TEC PLUS	2.5 mg /12.5mg	Comprimé	Orale

<u>État Membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Grèce	TRIA TEC PLUS	5 mg/25mg		
Hongrie	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Hongrie	TRITACE HCT 2.5/12.5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Hongrie	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Hongrie	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Islande	-				
Irlande	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlande	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	Comprimé	Orale
Italie	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italie	TRIA TEC HCT 2.5 TRIA TEC HCT 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Italie	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italie	RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Italie	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Italie	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg comprese	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Italie	POLIFARMA SPA Viale dell'Arte 69 00144 Roma Italie	IDROQUARK IDROQUARK	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale

<u>État Membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Lettonie	-				
Lithuanie	-				
Luxembourg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgique	TRITAZIDE	5mg /25mg	Comprimé	Orale
Malte	-				
Pays Bas	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Pays-Bas P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Pays-Bas	TRITAZIDE Tabletten 5mg/25mg	5mg/25mg	Comprimé	Orale
Norvège	-				
Pologne	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Allemagne	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
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	Comprimé	Orale
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	TRIATEC COMPOSTO TRIATEC COMPOSTO FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale

<u>État Membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Roumanie	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Allemagne	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Slovaquie	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Slovaquie	TRITAZIDE TRITAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Slovénie	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Slovénie	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg tablete TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg tablete	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimé	Orale
Espagne	-				
Suède	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Suède	TRIATEC COMP MITE TRIATEC COMP	2.5 mg /12.5mg 5 mg /25mg	Comprimé	Orale
Royaume Uni	-				

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RESUMES DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ETIQUETAGE ET DE LA NOTICE PRESENTES PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RESUME GENERAL DE L'EVALUATION SCIENTIFIQUE DE TRITAZIDE ET DENOMINATIONS ASSOCIEES (VOIR ANNEXE I)

Tritazide contient du ramipril, un inhibiteur de seconde génération de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ne portant pas de groupement sulfhydryl, ainsi que de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), un diurétique thiazide. Tritazide a été inscrit sur la liste des produits devant faire l'objet d'une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP), établie par le groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (humain), conformément à l'article 30, point 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, car le médicament susmentionné n'a pas le même RCP dans l'ensemble des États membres de l'UE, en Islande et en Norvège.

Évaluation critique

Un certain nombre de divergences dans l'information produit de Tritazide ont été évaluées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) et une révision de l'information produit a été adoptée. Les principaux domaines d'harmonisation étaient les suivants:

4.1 Indication thérapeutique

L'association est indiquée pour le traitement de l'hypertension dans tous les États membres dans lesquels elle est autorisée, bien qu'il ait été constaté que des termes incluant hypertension essentielle, hypertension artérielle et hypertension artérielle essentielle sont utilisés. Le CHMP a indiqué que cette indication est limitée à l'hypertension essentielle et le positionnement des indications constitue le traitement d'appoint lorsque chacune des monothérapies a échoué.

L'association 2,5mg /12,5mg a conduit à une réduction plus importante de la pression sanguine que le traitement par les composants individuels et l'association de 5mg/25mg a produit un meilleur effet thérapeutique que le doublement de la dose de ramipril à 10mg.

Considérant qu'aucune inquiétude majeure ne peut être établie concernant la sécurité, l'efficacité et des événements cliniques indésirables pour l'association ramipril/HCTZ chez les non répondeurs au HCTZ et au ramipril seul, le CHMP a adopté les deux formulations harmonisées suivantes pour les indications:

- *Traitement de l'hypertension essentielle*
- *Cette association à doses fixes est indiquée chez les patients dont la pression sanguine n'est pas suffisamment contrôlée par ramipril seul ou par l'hydrochlorothiazide seul.*

4.2 Posologie et mode d'administration

Dans la plupart des cas, la dose initiale est la même, mais il y a des différences en ce qui concerne la titration subséquente (tant en termes de fréquence d'augmentation que de dose quotidienne maximale). Étant donné la pauvreté des données d'essais évaluant les étapes de titration avec l'association, la posologie de l'association a été modifiée. Le CHMP a adopté la formulation harmonisée suivante: «La dose doit être individualisée en fonction du profil du patient (voir paragraphe 4.4) et du contrôle de la pression sanguine. L'administration de l'association fixe de ramipril et d'hydrochlorothiazide est habituellement recommandée après titration de la dose avec l'un des composants individuels. Le traitement par TRITAZIDE et dénominations associées doit être instauré au dosage minimal disponible. Si nécessaire, la dose peut être progressivement augmentée pour parvenir à la pression sanguine visée; les doses maximales autorisées sont de 10 mg de ramipril et 25 mg de hydrochlorothiazide par jour.»

4.3 Contre-indications

La majorité des contre-indications sont liées à l'utilisation de ramipril en tant que composant de Tritazide, auxquelles s'ajoutent les contre-indications de HCTZ. Il y avait cependant quelques contre-indications pour HCTZ décrites localement dans certains RCP, mais non proposés dans le RCP harmonisé. D'autres contre-indications étaient présentes localement dans des RCP, comme

l'hypertension aiguë ou l'aldostéronisme primaire, mais ce ne sont pas des contre-indications, mais plutôt des non-indications en Europe.

Le CHMP a adopté la formulation harmonisée suivante pour les contre-indications:

- *Hypersensibilité au principe actif ou à tout autre IECA (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), à l'hydrochlorothiazide, à d'autres diurétiques thiazide, aux sulfamides ou à l'un des excipients de TRITAZIDE et des dénominations associées (voir paragraphe 6.1)*
- *Antécédents d'angioedème héréditaire ou idiopathique*
- *Traitements extracorporels impliquant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir paragraphe 4.5)*
- *Importante sténose artérielle rénale bilatérale ou sténose artérielle rénale dans un seul rein fonctionnel*
- *Deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir paragraphes 4.4 et 4.6)*
- *Allaitement (voir paragraphe 4.6)*
- *Insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn chez des patients non dialysés*
- *Troubles électrolytiques cliniquement importants, pouvant s'aggraver suite au traitement par TRITAZIDE (voir paragraphe 4.4)*
- *Insuffisance hépatique sévère, encéphalopathie hépatique*

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Le CHMP a inclus dans ce paragraphe la mise en garde concernant l'hyperaldostéronisme primaire et a par conséquent adopté la formulation harmonisée suivante: *«L'association ramipril + hydrochlorothiazide ne représente pas un traitement de choix pour l'hyperaldostéronisme primaire. Si l'association ramipril + hydrochlorothiazide est utilisée chez un patient présentant un hyperaldostéronisme primaire, le taux plasmatique de potassium doit être soigneusement surveillé.»*

Le CHMP a également signalé l'importance de l'insertion d'un paragraphe concernant la toux, allant dans le sens de la mise en garde des IECA précédemment harmonisés et a par conséquent accepté la formulation suivante:

«Des accès de toux ont été rapportés lors de l'utilisation d'IECA. Typiquement, la toux est non productive et persistante; elle disparaît après l'arrêt du traitement. La toux induite par les IECA doit être prise en compte en tant que partie du diagnostic différentiel de la toux.»

Le CHMP a également adopté dans ce paragraphe une formulation harmonisée en ce qui concerne la grossesse et l'allaitement (voir RCP).

4.5 Interactions

La liste des produits qui interagissent ou peuvent interagir avec Tritazide est acceptable. Le CHMP a adopté les interactions proposées dans ce paragraphe.

4.6 Grossesse et allaitement

Le CHMP a recommandé une contre-indication uniquement pour le deuxième et troisième trimestre de la grossesse conformément à la formulation du groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP) pour l'utilisation d'IECA pendant la grossesse. Toutefois, la société a mis en question ce point de vue et proposé une contre-indication pour toute la grossesse, sur la base de données du registre des grossesses sous ramipril.

Le texte de cette mise en garde, accepté par le PhVWP, n'encourage ou ne propose pas d'utiliser des IECA pendant le premier trimestre de la grossesse; au contraire, une fois que la grossesse est détectée, le prescripteur doit arrêter l'utilisation des IECA et les remplacer si nécessaire par d'autres agents antihypertensifs le plus rapidement possible. Cette modification du texte vise à s'assurer qu'il ne suggère pas un avortement artificiel immédiat, qui ne se justifie pas par les expériences cliniques recueillies jusqu'ici.

En conclusion, le CHMP a adopté une formulation harmonisée en concordance avec celle du PhVWP concernant l'utilisation des IECA pendant la grossesse. Le CHMP a ainsi adopté une formulation

harmonisée conformément aux recommandations du PhVWP: «Tritazide n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse (voir paragraphe 4.4) et contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse (voir paragraphe 4.3).

Des éléments de preuve épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité à la suite d'une exposition à des IECA pendant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluants; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. À moins que la poursuite du traitement par un IECA ne soit considérée comme indispensable, les patientes prévoyant une grossesse doivent changer de traitement et prendre des médicaments antihypertensifs présentant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsque la grossesse est diagnostiquée, le traitement par des IECA doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, remplacé par un autre traitement.

Une exposition à un traitement par des IECA ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse est connue pour induire une foetotoxicité humaine (altération de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (défaillance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (Voir également le paragraphe 5.3 «Données de sécurité préclinique»). En cas d'exposition à un IECA à partir du deuxième trimestre de grossesse, un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne est recommandé. Les nouveau-nés dont les mères ont pris des IECA doivent être étroitement surveillés pour détecter une éventuelle hypotension (voir également les paragraphes 4.3 et 4.4).»

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ETIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- la saisine portait sur l'harmonisation des résumés des caractéristiques des produits, de l'étiquetage et de la notice;
- les résumés des caractéristiques des produits, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée au sein du comité,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III pour Tritazide et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRITAZIDE et dénominations associées (Voir Annexe I) 2,5 mg / 12,5 mg comprimés
TRITAZIDE et dénominations associées (Voir Annexe I) 5 mg / 12,5 mg comprimés
TRITAZIDE et dénominations associées (Voir Annexe I) 5 mg / 25 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[A compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

[A compléter au niveau national]

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension.

Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par le ramipril seul ou l'hydrochlorothiazide seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre TRITAZIDE une fois par jour, au même moment de la journée, généralement le matin.

TRITAZIDE peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise alimentaire ne modifiant pas sa biodisponibilité (voir rubrique 5.2).

TRITAZIDE doit être avalé avec du liquide. Il ne doit pas être mâché ni écrasé.

Adultes

La dose sera individualisée selon le profil du patient (voir rubrique 4.4) et le contrôle tensionnel.

L'administration de l'association fixe de ramipril et d'hydrochlorothiazide est généralement recommandée après ajustement posologique de l'un des composants individuels.

TRITAZIDE sera débuté à la posologie la plus faible disponible. Si nécessaire, la dose pourra être progressivement augmentée de manière à atteindre la pression artérielle cible ; les doses maximales autorisées sont de 10 mg de ramipril et de 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

Populations particulières

Patients traités par diurétiques

Chez les patients traités simultanément par des diurétiques, une hypotension pouvant suivre la mise en route du traitement, il est recommandé de prendre des précautions. La réduction de la dose du diurétique ou l'arrêt du diurétique doivent être envisagés avant la mise en route d'un traitement par TRITAZIDE.

Patients ayant une insuffisance rénale

TRITAZIDE est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, en raison de son composant hydrochlorothiazide (clairance de la créatinine < 30 ml / min) (voir rubrique 4.3).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une réduction de la dose de TRITAZIDE peut être nécessaire. Les patients ayant une clairance de la créatinine située entre 30 et 60 ml / min seront traités uniquement par l'association à la dose fixe la plus faible de ramipril et d'hydrochlorothiazide après administration du ramipril seul. Les doses maximales autorisées sont de 5 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

Patients ayant une insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, un traitement par TRITAZIDE sera mis en route sous étroite surveillance médicale, avec des doses maximales quotidiennes de 2,5 mg de ramipril et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

TRITAZIDE est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Sujet âgé

Les doses initiales seront plus faibles, et l'ajustement ultérieur de la dose sera plus graduel, en raison d'une plus grande probabilité de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et frêles.

Population pédiatrique

L'utilisation de TRITAZIDE chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée, en raison de données insuffisantes de tolérance et d'efficacité.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), à l'hydrochlorothiazide, à d'autres diurétiques thiazidiques, aux sulfamides ou à l'un ou l'autre des excipients de TRITAZIDE (voir rubrique 6.1).
- Antécédents d'angioedème (héréditaire, idiopathique ou du fait d'un antécédent d'angioedème avec les inhibiteurs de l'IEC ou les ARA-2)
- Traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5)
- Sténose artérielle rénale bilatérale significative, ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4. et 4.6)
- Allaitement (voir rubrique 4.6)
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 30 ml / min chez un patient non dialysé
- Troubles électrolytiques cliniquement significatifs susceptibles de s'aggraver après traitement par TRITAZIDE (voir rubrique 4.4)
- Insuffisance hépatique sévère, encéphalopathie hépatique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Populations particulières

Grossesse : Les IEC tels que le ramipril, ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-2) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement IEC / ARA-2 ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC/ARA-2 doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

- *Patients à risque particulier d'hypotension*
- *Patients à système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé*

Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé sont à risque d'une chute brutale de la pression artérielle et d'une altération de la fonction rénale en raison de l'inhibition de l'enzyme de conversion, en particulier lorsque un IEC ou un diurétique concomitant est administré pour la première fois ou lors de la première augmentation de dose.

Une activation significative du système rénine-angiotensine-aldostérone est à prévoir, et une surveillance médicale, y compris le contrôle de la pression artérielle, est nécessaire par exemple en cas de :

- patients ayant une hypertension sévère
- patients ayant une insuffisance cardiaque congestive décompensée
- patients ayant une obstruction hémodynamique significative au remplissage ou à l'éjection du ventricule gauche (par ex. une sténose de la valve aortique ou mitrale)
- patients ayant une sténose artérielle rénale unilatérale avec un second rein fonctionnel
- patients ayant ou susceptibles de développer une déplétion hydrosodée (y compris les patients sous diurétiques)
- patients ayant une cirrhose hépatique et/ou une ascite
- patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou durant une anesthésie par des agents entraînant une hypotension.

En général, il est recommandé de corriger toute déshydratation, hypovolémie ou déplétion sodée avant la mise en route du traitement (chez les patients en insuffisance cardiaque toutefois, une telle action correctrice doit être soigneusement pesée contre le risque de surcharge volumique).

Chirurgie

Il est recommandé d'arrêter un traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine tels que le ramipril si possible un jour avant l'intervention.

- *Patients à risque d'ischémie cardiaque ou cérébrale en cas d'hypotension aiguë*

La phase initiale de traitement nécessite une surveillance médicale particulière.

- *Hyperaldostéronisme primaire*

L'association de ramipril + hydrochlorothiazide ne représente pas un traitement de choix pour l'hyperaldostéronisme primaire. Si l'association ramipril + hydrochlorothiazide est utilisée chez un patient souffrant d'hyperaldostéronisme primaire, une surveillance soignée de la kaliémie est nécessaire.

- *Patients âgés*

Voir rubrique 4.2

- *Patients souffrant de maladie du foie*

Des troubles électrolytiques dus à un traitement diurétique, y compris l'hydrochlorothiazide, peut entraîner une encéphalopathie hépatique chez les patients souffrant de pathologies hépatiques.

Surveillance de la fonction rénale

La fonction rénale sera évaluée avant et durant le traitement, et la posologie ajustée, en particulier au cours des premières semaines du traitement. Une surveillance particulièrement soignée est requise chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2). Le risque d'altération de la fonction rénale existe, en particulier chez les patients en insuffisance cardiaque congestive ou après une transplantation rénale.

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant de néphropathies, les thiazidiques peuvent précipiter une urémie. Des effets cumulés du principe actif peuvent se développer chez les patients insuffisants rénaux. En cas de manifestation d'une insuffisance rénale progressive, telle qu'indiquée par une élévation de l'azotémie, une réévaluation soignée du traitement est nécessaire, et l'arrêt du traitement diurétique à envisager (voir rubrique 4.3).

Déséquilibre électrolytique

Comme pour tout patient recevant un traitement diurétique, une détermination périodique des électrolytes sanguins sera réalisée à intervalles appropriés. Les thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Bien qu'une hypokaliémie puisse se développer avec la prise de diurétiques thiazidiques, le traitement simultané par ramipril pourrait réduire l'hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est le plus élevé chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique, les patients ayant une diurèse rapide, les patients recevant un traitement électrolytique inadéquat, et les patients recevant un traitement simultané de corticoïdes ou d'ACTH (voir rubrique 4.5). La première mesure des taux plasmatiques de potassium sera menée au cours de la première semaine de traitement. Si de faibles taux de potassium sont décelés, une correction est requise.

Une hyponatrémie de dilution peut survenir. La réduction des taux de sodium peut initialement être asymptomatique et une vérification régulière est donc nécessaire. Les tests seront plus fréquents chez les patients âgés et cirrhotiques. Les thiazidiques se sont avérés augmenter l'excrétion urinaire du magnésium, avec pour résultat possible une hypomagnésémie.

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients traités par les IEC, y compris TRITAZIDE. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie incluent ceux ayant une insuffisance rénale, un âge > 70 ans, un diabète sucré non contrôlé, ou ceux utilisant des sels de potassium, des diurétiques épargneurs de potassium ou d'autres substances actives augmentant le taux plasmatique du potassium, ou ceux présentant des pathologies telles qu'une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique. Si l'administration simultanée des agents susmentionnés est jugée appropriée, une surveillance régulière du potassium sérique est recommandée (voir rubrique 4.5).

Encéphalopathie hépatique

Les troubles électrolytiques dus à un traitement diurétique, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner une encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de maladie du foie. Le traitement sera immédiatement stoppé en cas d'encéphalopathie hépatique.

Hypercalcémie

L'hydrochlorothiazide stimule la réabsorption rénale du calcium et peut entraîner une hypercalcémie. Ceci peut interférer avec les tests de la fonction parathyroïdienne.

Angioedème

Un angioedème a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris le ramipril (voir rubrique 4.8).

En cas d'angioedème, TRITAZIDE doit être arrêté.

Un traitement d'urgence sera promptement instauré. Le patient sera maintenu sous observation durant au moins 12 à 24 heures et libéré après résolution complète des symptômes.

Un angioedème intestinal a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris TRITAZIDE (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements).

Réactions anaphylactiques au cours d'une désensibilisation

La probabilité et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insecte et à d'autres allergènes sont augmentées lors de l'inhibition de l'enzyme de conversion. Une interruption temporaire de TRITAZIDE sera envisagée avant une désensibilisation.

Neutropénie/agranulocytose

Une neutropénie/agranulocytose a été rarement observée, et une dépression médullaire a également été rapportée. Il est recommandé de surveiller la numération leucocytaire afin de permettre la détection d'une éventuelle leucopénie. Une surveillance plus fréquente est conseillée au cours de la phase initiale du traitement et chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, ceux atteints d'une maladie concomitante du collagène (tel le lupus érythémateux ou la sclérodermie), et ceux traités par d'autres médicaments entraînant des modifications de la formule sanguine (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Différences ethniques

Les IEC entraînent un taux plus élevé d'angioedème chez les patients de race noire que chez les patients des autres races. Comme pour les autres IEC, le ramipril pourrait être moins efficace en termes de diminution de la pression artérielle chez les sujets de race noire que chez les sujets des autres races, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de l'hypertension à faible taux de rénine chez la population hypertensive noire.

Athlètes

L'hydrochlorothiazide peut produire un résultat d'analyse positif lors d'un test antidopage.

Effets métaboliques et endocriniens

Un traitement thiazidique peut entraîner une intolérance glucidique. Chez les patients diabétiques, des ajustements posologiques de l'insuline ou des agents hypoglycémisants oraux pourraient être requis.

Un diabète sucré latent pourrait devenir manifeste au cours d'un traitement thiazidique.

Des élévations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été associées à un traitement par diurétique thiazidique. Une hyperuricémie peut survenir, ou une crise franche de goutte être précipitée chez certains patients recevant un traitement thiazidique.

Toux

Une toux a été rapportée lors de la prise des IEC. Typiquement, la toux est non productive, persistante et résolutive après arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être envisagée lors du diagnostic différentiel d'une toux.

Autres

Des réactions de sensibilité peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. La possibilité d'une exacerbation ou d'une activation d'un lupus érythémateux systémique a été rapportée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Associations contre-indiquées

Les traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement tels que la dialyse ou l'hémofiltration utilisant certaines membranes de haute perméabilité (par ex. les membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité sur sulfate de dextran, en raison du risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si un tel traitement est requis, le recours à un type différent de membrane de dialyse ou à une classe différente d'agents antihypertenseurs doit être envisagé.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Sels de potassium, héparine, diurétiques épargnants potassiques et autres substances actives augmentant les taux plasmatiques du potassium (y compris les antagonistes de l'angiotensine II, le triméthoprim, le tacrolimus, la ciclosporine) : une hyperkaliémie peut survenir, par conséquent, une surveillance étroite du potassium sérique est requise.

Agents antihypertenseurs (par ex. les diurétiques) et autres substances pouvant abaisser la pression artérielle (par ex. les nitrates, les antidépresseurs tricycliques, les anesthésiques, la prise aiguë d'alcool, le baclofène, l'alfuzosine, la doxazosine, la prazosine, la tamsulosine, la térazosine) : une potentialisation du risque d'hypotension est à prévoir (voir rubrique 4.2 concernant les diurétiques)

Sympathomimétiques vasopresseurs et autres substances (épinéphrine) susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur du ramipril : Une surveillance de la pression artérielle est recommandée.

Allopurinol, immunosuppresseurs, corticoïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres substances susceptibles de modifier la numération sanguine : Probabilité accrue de réactions hématologiques (voir rubrique 4.4).

Sels de lithium : L'excrétion du lithium pourrait être réduite par les IEC, et par conséquent la toxicité du lithium augmentée. Les taux de lithium doivent être surveillés. La prise simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et aggraver le risque déjà élevé de toxicité du lithium avec les IEC. L'association de ramipril et d'hydrochlorothiazide au lithium n'est par conséquent par recommandée.

Agents antidiabétiques, y compris l'insuline : Des réactions hypoglycémiques peuvent survenir. L'hydrochlorothiazide peut atténuer l'effet des médicaments antidiabétiques. Une surveillance glycémique particulièrement étroite est donc recommandée lors de la phase initiale d'administration conjointe.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique : Une réduction de l'effet antihypertenseur de TRITAZIDE est à prévoir. En outre, un traitement concomitant d'IEC et d'AINS peut entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale ainsi qu'une élévation de la kaliémie.

Anticoagulants oraux : l'effet anticoagulant peut être diminué par la prise simultanée d'hydrochlorothiazide.

Corticoïdes, ACTH, amphotéricine B, carbénoxolone, quantités importantes de réglisse, laxatifs (en cas d'utilisation prolongée), et autres *agents kaliurétiques ou hypokaliémants* : risque accru d'hypokaliémie.

Préparations digitales, substances actives connues pour allonger l'intervalle QT, et antiarythmiques : leur toxicité arythmogène peut être accrue ou leur effet antiarythmique diminué en présence de troubles électrolytiques (tels une hypokaliémie, une hypomagnésémie).

Méthyldopa : Hémolyse possible.

Cholestyramine ou autres échangeurs d'ions administrés par voie entérale : absorption réduite de l'hydrochlorothiazide. Les diurétiques sulfamides seront pris au moins une heure avant ou quatre à six heures après ces médicaments.

Myorelaxants de type curare : Intensification et prolongation possible de l'effet myorelaxant.

Sels de calcium et médicaments élevant la calcémie : Une élévation des taux de calcium est à prévoir en cas d'administration simultanée d'hydrochlorothiazide ; par conséquent, une surveillance étroite de la calcémie est requise.

Carbamazépine : risque d'hyponatrémie en raison d'un effet additif avec l'hydrochlorothiazide.

Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation induite par les diurétiques, y compris l'hydrochlorothiazide, il existe un risque accru d'insuffisance rénale, en particulier lorsque des doses importantes de produits de contraste iodés sont utilisées.

Pénicilline : l'hydrochlorothiazide est éliminé au niveau du tubule distal, et réduit l'excrétion de la pénicilline.

Quinine : l'hydrochlorothiazide réduit l'excrétion de la quinine.

4.6 Grossesse et allaitement

L'utilisation de TRITAZIDE est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4.) et est contre-indiquée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic d'une grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire un traitement alternatif débuté.

L'exposition aux IEC / aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-2) au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir aussi rubrique 5.3, « Données de sécurité préclinique »). En cas d'exposition aux IEC à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC seront étroitement surveillés à la recherche d'une hypotension, d'une oligurie et d'une hyperkaliémie (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

L'hydrochlorothiazide, en cas d'exposition prolongée au cours du troisième trimestre de la grossesse, peut entraîner une ischémie fœto-placentaire et un risque de retard de croissance. En outre, de rares cas d'hypoglycémie et de thrombocytopénie ont été rapportés chez des nouveau-nés en cas d'exposition à l'approche du terme. L'hydrochlorothiazide peut réduire le volume plasmatique ainsi que le débit sanguin utéroplacentaire.

TRITAZIDE est contre-indiqué durant l'allaitement.

Le ramipril et l'hydrochlorothiazide sont excrétés dans le lait maternel à un degré tel que des effets sur l'enfant prenant le sein sont probables si des doses thérapeutiques de ramipril et d'hydrochlorothiazide sont administrées à la mère nourricière. Les informations disponibles concernant l'utilisation du ramipril au cours de l'allaitement sont insuffisantes, et des traitements alternatifs disposant de profils de tolérance mieux établis durant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un nourrisson prématuré. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait humain. La prise de thiazidiques par des femmes donnant le sein a été associée à une diminution voire une suppression de la lactation. Une hypersensibilité aux substances actives dérivées des sulfamides, une hypokaliémie ou un ictère nucléaire peuvent survenir. En raison du potentiel de réactions graves à ces deux substances actives chez les enfants prenant le sein, une décision devra être prise concernant l'arrêt de l'allaitement ou du traitement, en tenant compte de l'importance de ce traitement pour la mère.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Certains effets indésirables (par ex. les symptômes d'une réduction de la pression artérielle tels des étourdissements) peuvent perturber la capacité de concentration et de réaction du patient, et par conséquent constituer un risque dans les situations où ces capacités revêtent une importance particulière (telles la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine).

Ceci peut avoir lieu en particulier au début du traitement, ou lors du remplacement d'autres préparations. Après la première dose ou des augmentations ultérieures de la dose, il n'est pas conseillé de conduire ni d'utiliser des machines durant plusieurs heures.

4.8 Effets indésirables

Le profil de tolérance du ramipril + hydrochlorothiazide comporte des réactions indésirables survenant dans un contexte d'hypotension et / ou de déplétion hydrique due à une diurèse accrue. Le ramipril

peut induire une toux sèche persistante, alors que la substance active de l'hydrochlorothiazide peut entraîner une aggravation du métabolisme du glucose, des lipides et de l'acide urique. Les deux substances actives ont des effets inverses sur la kaliémie. Les réactions indésirables graves comprennent un angioedème ou une réaction anaphylactique, une insuffisance rénale ou hépatique, une pancréatite, des réactions cutanées sévères et une neutropénie/agranulocytose.

La fréquence des réactions indésirables est définie selon la convention suivante :

Très fréquentes ($\geq 1 / 10$) ; fréquentes ($\geq 1 / 100$ à $< 1 / 10$) ; peu fréquentes ($\geq 1 / 1000$ à $< 1 / 100$) ; rares ($\geq 1 / 10000$ à $< 1 / 1000$) ; très rares ($< 1 / 10000$), de fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

	Fréquents	Peu fréquents	Très rares	Fréquence inconnue
<i>Troubles cardiaques</i>		Ischémie myocardique, y compris angor, tachycardie, arythmies, palpitations, œdèmes périphériques		Infarctus du myocarde
<i>Troubles du sang et du système lymphatique</i>		Réduction du nombre de leucocytes, réduction du nombre d'hématies, réduction de l'hémoglobine, anémie hémolytique, réduction du nombre de plaquettes		Insuffisance médullaire, neutropénie incluant pancytopenie, eosinophilie Haemoconcentration dans un contexte de déplétion hydrique
<i>Troubles du système nerveux</i>	Céphalées, étourdissements	Vertiges, paresthésies, tremblements, trouble de l'équilibre, sensation de brûlure, dysgueusie, agueusie		Ischémie cérébrale, y compris accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, perturbation des aptitudes psychomotrices, parosmie
<i>Troubles ophtalmologiques</i>		Troubles visuels, y compris vision trouble, conjonctivite		Xanthopsie, réduction du larmoiement dues à l'hydrochlorothiazide
<i>Troubles auriculaires et labyrinthiques</i>		Acouphènes		Troubles de l'audition
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	Toux irritative non-productive, bronchite	Sinusite, dyspnée, congestion nasale		Bronchospasme y compris asthme aggravé Alvéolite allergique, œdème pulmonaire non cardiogénique dus à l'hydrochlorothiazide

<i>Troubles gastro-intestinaux</i>		Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, gastrite, nausées, constipation Gingivite due à l'hydrochlorothiazide	Vomissement, stomatite aphteuse, glossite, diarrhée, douleurs abdominales hautes, sécheresse buccale	Pancréatite (des cas avec issue fatale ont été très exceptionnellement rapportés sous IEC), élévation des enzymes pancréatiques, angioedème de l'intestin grêle Sialo-adénite due à l'hydrochlorothiazide
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>		Altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, augmentation du volume urinaire, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatininémie		Aggravation d'une protéinurie préexistante Néphrite interstitielle due à l'hydrochlorothiazide
<i>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Angioedème ; très exceptionnellement, une obstruction des voies aériennes résultant d'un angioedème peut entraîner une issue fatale ; dermatite psoriasiforme ; hyperhidrose ; rash, en particulier maculopapulaire ; prurit, alopecie		Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, psoriasis aggravé, dermatite exfoliante, réaction de photosensibilité, onycholyse, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichenoïde, urticaire Lupus érythémateux systémique dû à l'hydrochlorothiazide
<i>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>		Myalgie		Arthralgie, spasmes musculaires Faiblesse musculaire, raideur musculo-squelettique, tétanie dues à l'hydrochlorothiazide

<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Contrôle inadéquat d'un diabète sucré, diminution de la tolérance glucidique, élévation de la glycémie, élévation de l'uricémie, aggravation d'une goutte, élévation de taux sanguin de cholestérol et/ou de triglycérides dus à l'hydrochlorothiazide	Anorexie, perte d'appétit Baisse de la kaliémie, soif dues à l'hydrochlorothiazide	Elévation de la kaliémie due au ramipril	Baisse de la natrémie Glycosurie, alcalose métabolique, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, déshydratation dues à l'hydrochlorothiazide
<i>Troubles vasculaires</i>		Hypotension, chute de la pression artérielle orthostatique, syncope, bouffées vasomotrices		Thrombose dans un contexte de déplétion hydrique sévère, sténose vasculaire, hypoperfusion, syndrome de Raynaud, vasculite
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue, asthénie	Douleur thoracique, pyrexie		
<i>Troubles du système immunitaire</i>				Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes au ramipril ou à l'hydrochlorothiazide, augmentation de l'anticorps anti-nucléaire
<i>Troubles hépatobiliaires</i>		Hépatite cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellement d'issue fatale), élévation des enzymes hépatiques et / ou de la bilirubine conjuguée Cholécystite lithiasique due à l'hydrochlorothiazide		Insuffisance hépatique aiguë, ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires
<i>Troubles du système reproductif et des seins</i>		Dysfonction érectile transitoire		Diminution de la libido, gynécomastie

Troubles psychiatriques		Humeur dépressive, apathie, anxiété, nervosité, troubles du sommeil y compris somnolence		Etat confus, agitation, trouble de l'attention
-------------------------	--	--	--	--

4.9 Surdosage

Les symptômes associés à un surdosage des IEC peuvent comporter une vasodilatation périphérique excessive (avec hypotension marquée, collapsus), une bradycardie, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une arythmie cardiaque, des troubles de la conscience y compris un coma, des convulsions cérébrales, des parésies et un iléus paralytique.

Chez les patients prédisposés (par ex. une hyperplasie prostatique), un surdosage en hydrochlorothiazide peut induire une rétention aiguë d'urine.

Le patient sera étroitement surveillé, avec traitement symptomatique et de soutien. Les mesures suggérées comportent une détoxification primaire (lavage gastrique, administration d'adsorbants) et des mesures visant à restaurer la stabilité hémodynamique, y compris l'administration d'agonistes alpha 1 adrénergiques ou l'administration d'angiotensine II (angiotensinamide). Le ramiprilate, métabolite actif du ramipril, est faiblement éliminé de la circulation générale par une hémodialyse.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ramipril et diurétiques, code ATC : C09BA05

Mécanisme d'action

Ramipril

Le ramiprilate, le métabolite actif de la promolécule ramipril, inhibe l'enzyme dipeptidylcarboxypeptidase I (synonymes : enzyme de conversion de l'angiotensine ; kininase II). Dans le plasma et les tissus, cette enzyme catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice active, l'angiotensine II, ainsi que la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice active. Une réduction de la formation d'angiotensine II et une inhibition de la dégradation de la bradykinine entraînent une vasodilatation.

L'angiotensine II stimulant également la libération de l'aldostérone, le ramiprilate entraîne une réduction de la sécrétion d'aldostérone. La réponse moyenne à une monothérapie d'IECs s'est avérée plus faible chez les patients hypertendus de race noire (Afro-Antillais) (généralement une population hypertensive à faible taux de rénine) que chez les patients des autres races.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas entièrement connu. Il inhibe la réabsorption du sodium et du chlorure au niveau du tubule distal. L'excrétion rénale accrue de ces ions s'accompagne d'un volume urinaire augmenté (en raison d'une liaison osmotique de l'eau). L'excrétion du potassium et du magnésium sont augmentées, l'excrétion d'acide urique est diminuée. Les mécanismes possibles de l'action antihypertensive de l'hydrochlorothiazide sont : une homéostasie modifiée du sodium, une réduction du volume de l'eau extracellulaire et du plasma, une modification des résistances vasculaires rénales, ainsi qu'une réponse réduite à la norépinéphrine et à l'angiotensine II.

Effets pharmacodynamiques

Ramipril

L'administration de ramipril entraîne une réduction marquée des résistances artérielles périphériques. En général, on n'observe pas de changements majeurs du débit plasmatique rénal ni du taux de filtration glomérulaire. L'administration de ramipril à des patients hypertendus entraîne une réduction de la pression artérielle couché et debout sans élévation compensatrice de la fréquence cardiaque. Chez la majorité des patients, le début de l'effet antihypertenseur d'une dose unique apparaît 1 à 2 heures après administration orale. La concentration maximale après administration d'une dose unique est généralement atteinte 3 à 6 heures après administration orale. L'effet antihypertenseur d'une dose unique dure en général 24 heures.

L'effet antihypertenseur maximal d'un traitement continu de ramipril apparaît généralement au bout de 3 à 4 semaines. Il a été démontré que l'effet antihypertenseur persiste lors d'un traitement à long terme durant 2 ans.

L'interruption brutale du ramipril n'entraîne pas d'augmentation rapide et excessive avec effet rebond de la pression artérielle.

Hydrochlorothiazide

Avec l'hydrochlorothiazide, le début de la diurèse a lieu dans les 2 heures, et l'effet maximal est obtenu environ 4 heures après la prise, alors que l'action persiste durant environ 6 à 12 heures.

Le début de l'effet antihypertenseur apparaît au bout de 3 à 4 jours et peut persister jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement.

L'effet hypotenseur s'accompagne de discrètes élévations de la fraction de filtration, des résistances vasculaires rénales et de l'activité de la rénine plasmatique.

Administration conjointe de ramipril-hydrochlorothiazide

Lors d'essais cliniques, l'association a entraîné des réductions plus importantes de la pression artérielle que l'un ou l'autre produit administré seul. Vraisemblablement via un blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'administration conjointe du ramipril et de l'hydrochlorothiazide tend à inverser la perte potassique associée aux diurétiques. L'association d'un IEC à un diurétique thiazidique produit un effet synergique et diminue également le risque d'hypokaliémie provoqué par le diurétique seul.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique et métabolisme

Ramipril

Absorption

Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé du tube digestif : le pic de concentration plasmatique de ramipril est atteint dans l'heure qui suit. Sur la base de la récupération urinaire, l'absorption est d'au moins 56 % et n'est pas significativement influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif. La biodisponibilité du métabolite actif, le ramiprilate, après administration orale de 2,5 mg et de 5 mg de ramipril est de 45 %. Le pic de concentration plasmatique du ramiprilate, le seul métabolite actif du ramipril, est atteint 2 à 4 heures après la prise du ramipril. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du ramiprilate après une unique prise quotidienne des doses habituelles de ramipril sont atteintes aux alentours du quatrième jour du traitement.

Distribution

La liaison du ramipril aux protéines sériques est d'environ 73 %, et celle du ramiprilate d'environ 56 %.

Métabolisme

Le ramipril est presque complètement métabolisé en ramiprilate, en ester dicétopipérazine, en acide dicétopipérazine, et en glucoroconjugués du ramipril et du ramiprilate.

Elimination

L'excrétion des métabolites se fait principalement par voie rénale. Les concentrations plasmatiques du ramiprilat diminuent de manière polyphasique. En raison de sa liaison forte et saturable à l'ECA et de sa dissociation lente de l'enzyme, le ramiprilate présente une phase d'élimination terminale prolongée à de très faibles concentrations plasmatiques. Après administration répétée de doses uniques quotidiennes de ramipril, la demi-vie effective des concentrations du ramiprilate était de 13-17 heures pour les doses de 5-10 mg et plus longue pour les doses plus faibles de 1,25 – 2,5 mg. Cette différence est liée à la capacité saturable de l'enzyme à se lier au ramiprilate.

L'administration d'une dose orale unique de ramipril a été suivie d'un taux indétectable de ramipril et de son métabolite dans le lait maternel. Toutefois, l'effet de l'administration répétée n'est pas connu.

Patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2)

L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Ceci entraîne une élévation des concentrations plasmatiques du ramiprilate, qui diminuent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.

Patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2)

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le métabolisme du ramipril en ramiprilate était retardé en raison de la baisse d'activité des estérases hépatiques, et les taux plasmatiques de ramipril étaient élevés. Les concentrations maximales du ramiprilate chez ces patients n'étaient toutefois pas différentes de celles observées chez les sujets à fonction hépatique normale.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration orale, environ 70% de l'hydrochlorothiazide sont absorbés du tube digestif. Les pics de concentration plasmatique sont atteints en 1,5 à 5 heures.

Distribution

La liaison de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est de 40 %.

Métabolisme

L'hydrochlorothiazide subit un métabolisme hépatique négligeable.

Elimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé presque complètement (> 95 %) sous forme inchangée par le rein ; 50 à 70 % d'une dose unique sont éliminés dans les 24 heures. La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures.

Patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2)

L'excrétion rénale de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les patients insuffisants rénaux, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Ceci entraîne des concentrations plasmatiques élevées d'hydrochlorothiazide, qui décroissent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.

Patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2)

Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas significativement modifiée. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.

Ramipril et Hydrochlorothiazide

L'administration conjointe de ramipril et d'hydrochlorothiazide n'affecte par leur biodisponibilité. L'association de ces 2 substances au sein d'un seul produit peut être considérée bioéquivalente aux produits contenant les composants individuels.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le rat et la souris, l'association de ramipril et d'hydrochlorothiazide n'a présenté aucune activité toxique aiguë jusqu'à 10 000 mg/kg. Les études d'administration de doses répétées menées chez le rat et le singe n'ont révélé que des troubles de l'équilibre électrolytique.

Aucune étude du potentiel mutagène et carcinogène n'a été menée sur l'association, les études des composants individuels ayant montré l'absence de risque.

Les études de la reproduction chez le rat et le lapin ont révélé que l'association était quelque peu plus toxique que l'un ou l'autre des composants seul, mais aucune des études n'a révélé un effet tératogène de l'association.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse }

{tél}

{fax}

{e-mail}

8 NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TRITAZIDE et dénominations associées (Voir Annexe I) 2,5 mg / 12,5 mg comprimés
TRITAZIDE et dénominations associées (Voir Annexe I) 5 mg / 12,5 mg comprimés
TRITAZIDE et dénominations associées (Voir Annexe I) 5 mg / 25 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

ramipril/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir Annexe I - à compléter au niveau national]

{Nom et adresse }

{Tél}

{fax}

{e-mail}

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATION EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES
--

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRITAZIDE et dénominations associées (Voir Annexe I) 2,5 mg / 12,5 mg comprimés
TRITAZIDE et dénominations associées (Voir Annexe I) 5 mg / 12,5 mg comprimés
TRITAZIDE et dénominations associées (Voir Annexe I) 5 mg / 25 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

ramipril/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom}

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

TRITAZIDE et dénominations associées (voir Annexe I) 2,5 mg / 12,5 mg comprimés

TRITAZIDE et dénominations associées (voir Annexe I) 5 mg / 12,5 mg comprimés

TRITAZIDE et dénominations associées (voir Annexe I) 5 mg / 25 mg comprimés

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Ramipril/Hydrochlorothiazide

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que TRITAZIDE et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TRITAZIDE
3. Comment prendre TRITAZIDE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver TRITAZIDE
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE TRITAZIDE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

TRITAZIDE est une association de deux médicaments appelés ramipril et hydrochlorothiazide.

Le ramipril fait partie d'un groupe de médicaments appelés IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion). Il agit en :

- Diminuant la production par votre organisme de substances susceptibles d'élever votre pression artérielle
- Faisant se relâcher et se dilater vos vaisseaux sanguins
- Facilitant le pompage par votre cœur du sang à travers l'organisme .

L'hydrochlorothiazide appartient à un groupe de médicaments appelés « diurétiques thiazidiques ». Il agit en augmentant la quantité d'urine que vous produisez. Ceci diminue votre pression artérielle.

TRITAZIDE est utilisé pour traiter une pression artérielle élevée. Les deux substances actives œuvrent ensemble à réduire votre pression artérielle. Elles sont utilisées ensemble lorsque votre traitement par une seule d'entre elles n'a pas été efficace.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE TRITAZIDE

Ne prenez jamais TRITAZIDE :

- Si vous présentez une allergie (hypersensibilité) au ramipril, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des autres composants contenus dans TRITAZIDE (voir rubrique 6)
- Si vous présentez une allergie (hypersensibilité) à tout autre médicament semblable à TRITAZIDE (autres IEC ou sulfamides)

Les signes d'une réaction allergique peuvent inclure une éruption cutanée (rash), des problèmes de déglutition ou de respiration, un gonflement de vos lèvres, de votre visage, de votre gorge ou de votre langue

- Si vous avez déjà présenté une réaction allergique grave appelée « angioedème ». Les signes comportent des démangeaisons, une urticaire, des marques rouges sur les mains, les pieds et la gorge, un gonflement de la gorge et de la langue, un gonflement autour des yeux et des lèvres, des difficultés à respirer et à avaler
- Si vous subissez une dialyse ou tout autre type de filtration sanguine. En fonction de la machine utilisée, TRITAZIDE pourrait ne pas vous convenir
- Si vous avez des problèmes hépatiques sévères
- Si vous avez des quantités anormales de substances salées (calcium, potassium, sodium) dans votre sang
- Si vous avez des problèmes rénaux du fait de la réduction de l'apport sanguin à votre rein (sténose de l'artère rénale)
- Au cours des 6 derniers mois de la grossesse (voir rubrique ci-après « Grossesse et allaitement »)
- Si vous allaitez (voir rubrique ci-après « Grossesse et allaitement »)

Ne prenez pas TRITAZIDE si l'un ou l'autre des cas ci-dessus vous concerne. Si vous n'êtes pas sûr(e), parlez-en à votre médecin avant de prendre TRITAZIDE.

Faites attention avec TRITAZIDE

Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre votre médicament :

- Si vous souffrez de problèmes cardiaques, hépatiques ou rénaux
- Si vous avez perdu une grande quantité de sels ou de fluides corporels (si vous vomissez, avez la diarrhée, suiez de manière inhabituelle, suivez un régime pauvre en sel, prenez des diurétiques depuis longtemps ou avez subi une dialyse)
- Si vous allez suivre un traitement pour réduire votre allergie aux piqûres d'abeille ou de guêpe (désensibilisation)
- Si vous allez recevoir un anesthésique. Celui-ci pourrait vous être donné pour une intervention chirurgicale ou des soins dentaires. Il pourrait s'avérer nécessaire d'arrêter votre traitement par TRITAZIDE un jour avant ; demandez conseil à votre médecin
- Si votre taux sanguin de potassium est élevé (d'après les résultats de vos tests sanguins)
- Si vous souffrez d'une maladie vasculaire du collagène telle qu'une sclérodermie ou un lupus érythémateux systémique.
- Vous devez informer votre médecin si vous pensez être enceinte (ou susceptible de le devenir). TRITAZIDE est déconseillé au cours des 3 premiers mois de la grossesse et peut gravement nuire à votre bébé au-delà de 3 mois de grossesse (voir rubrique ci-après « Grossesse et allaitement »).

Enfant

L'utilisation de TRITAZIDE est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans, aucune information n'étant disponible chez cette population.

Si l'un ou l'autre des cas ci-dessus vous concerne (ou si vous n'en êtes pas sûr(e)), parlez-en à votre médecin avant de prendre TRITAZIDE.

Prise ou utilisation d'autres médicaments

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments quels qu'ils soient, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance (en incluant ceux à base de plantes) car TRITAZIDE peut avoir une incidence sur certains autres médicaments. Par ailleurs, certains médicaments peuvent avoir une incidence sur TRITAZIDE.

Veuillez informer votre médecin si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants. Ils peuvent rendre TRITAZIDE moins efficace :

- Les médicaments utilisés pour soulager les douleurs et l'inflammation (par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels l'ibuprofène ou l'indométacine et l'aspirine)

- Les médicaments utilisés pour le traitement d'une pression artérielle basse, d'un collapsus, d'une insuffisance cardiaque, d'un asthme ou d'allergies, tels que l'éphédrine, la noradrénaline ou l'adrénaline. Votre médecin devra alors vérifier votre pression artérielle.

Veillez informer votre médecin si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants. Ils peuvent augmenter la probabilité de survenue d'effets secondaires si vous les prenez avec TRITAZIDE :

- Les médicaments utilisés pour soulager les douleurs et l'inflammation (par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels l'ibuprofène ou l'indométacine et l'aspirine)
- Les médicaments susceptibles d'abaisser la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci incluent les médicaments pour la constipation, les diurétiques, l'amphotéricine B (utilisé pour les infections fongiques) et l'ACTH (utilisé pour tester si vos glandes surrénales fonctionnent correctement)
- Les médicaments contre le cancer (chimiothérapie)
- Les médicaments pour les problèmes cardiaques, y compris les problèmes de votre rythme cardiaque
- Les médicaments prévenant le rejet d'organe après une transplantation, tels la ciclosporine
- Les diurétiques tels que le furosémide
- Les médicaments susceptibles d'augmenter la quantité de potassium dans votre sang, tels que la spironolactone, le triamterène, l'amiloride, les sels de potassium et l'héparine (utilisée pour fluidifier le sang)
- Les corticoïdes donnés pour une inflammation, tels la prednisolone
- Les suppléments calciques
- L'allopurinol (utilisé pour abaisser l'acide urique dans votre sang)
- Le procainamide (donné pour les troubles du rythme cardiaque)
- La choléstyramine (donnée pour réduire les quantités de lipides dans votre sang)
- La carbamazépine (donnée pour l'épilepsie)

Veillez informer votre médecin si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants. Ils pourraient être affectés par TRITAZIDE :

- Les médicaments pour le diabète tels que les antidiabétiques oraux et l'insuline. TRITAZIDE pourrait abaisser le taux de sucre dans votre sang (glycémie). Surveillez étroitement votre glycémie lorsque vous prenez TRITAZIDE
- Le lithium (donné pour des problèmes de santé mentale). TRITAZIDE pourrait augmenter la quantité de lithium dans votre sang (lithiémie). Votre lithiémie devra être étroitement surveillée par votre médecin.
- Les médicaments donnés pour relâcher vos muscles.
- La quinine (donnée pour le paludisme)
- Les médicaments contenant de l'iode, pouvant être utilisés avant de passer un scanner ou une radiographie à l'hôpital
- La pénicilline (donnée pour des infections)
- Les médicaments donnés pour fluidifier le sang et pris par la bouche (anticoagulants oraux) tels que la warfarine.

Si l'un ou l'autre des cas ci-dessus vous concerne (ou si vous n'en êtes pas sûr(e)), parlez-en à votre médecin avant de prendre TRITAZIDE.

Tests

Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre votre médicament :

- Si vous devez passer un test de la fonction parathyroïdienne. TRITAZIDE pourrait affecter les résultats du test
- Si vous êtes une personne sportive devant passer un test antidopage. TRITAZIDE pourrait donner un résultat positif.

Aliments et boissons

- La prise d'alcool avec TRITAZIDE peut vous donner des vertiges, des étourdissements ou une sensation de tête légère. Si vous vous préoccupez de savoir la quantité d'alcool que vous pouvez boire alors que vous prenez TRITAZIDE, discutez-en avec votre médecin, les médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle et l'alcool pouvant avoir des effets additifs.
- TRITAZIDE peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être enceinte (ou susceptible de le devenir). Vous ne devez pas prendre TRITAZIDE au cours des 12 premières semaines de la grossesse, et vous ne devez pas le prendre du tout au-delà de la 13^e semaine, son utilisation au cours de la grossesse pourrait être nuisible au bébé. Si vous tombez enceinte alors que vous prenez TRITAZIDE, informez-en immédiatement votre médecin. Un passage à un traitement alternatif convenable doit être réalisé à l'avance en cas de grossesse planifiée.

Vous ne devez pas prendre TRITAZIDE si vous allaitez

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pourriez ressentir des étourdissements en prenant TRITAZIDE. La survenue de ces étourdissements est plus probable lorsque vous débutez la prise de TRITAZIDE ou commencez à prendre une dose plus élevée. Dans ce cas, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines.

3. COMMENT PRENDRE TRITAZIDE

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Comment prendre ce médicament

- Prenez ce médicament par voie orale, au même moment de la journée chaque jour, en général le matin.
- Avalez les comprimés entiers avec un liquide.
- N'écrasez pas et ne mâchez pas les comprimés.

Combien en prendre

Traitement d'une pression artérielle élevée

Votre médecin ajustera la quantité à prendre jusqu'à ce que votre pression artérielle soit contrôlée.

Sujet âgé

Votre médecin réduira la dose initiale et ajustera votre traitement plus lentement.

Si vous avez pris plus de TRITAZIDE que vous n'auriez dû

Informez-en un médecin ou allez immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Ne conduisez pas jusqu'à l'hôpital, faites-vous emmener par quelqu'un ou appelez une ambulance. Prenez la boîte de médicaments avec vous pour que le médecin sache ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre TRITAZIDE

- Si vous oubliez une dose, prenez votre dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, TRITAZIDE peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre TRITAZIDE et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un ou l'autre des effets secondaires graves suivants : vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- Gonflement du visage, des lèvres ou de la gorge rendant difficile la déglutition ou la respiration, ainsi que des démangeaisons et des éruptions cutanées. Ceci pour être le signe d'une réaction allergique grave à TRITAZIDE
- Réactions cutanées sévère y compris une éruption, des ulcères buccaux, une aggravation d'une maladie de peau préexistante, une rougeur, des vésicules ou une desquamation de la peau (tel que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique ou l'érythème polymorphe).

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez :

- Un rythme cardiaque rapide, irrégulier ou fortement ressenti (palpitations), une douleur dans la poitrine, une contraction de la poitrine ou des problèmes plus graves, y compris une crise cardiaque et un accident vasculaire cérébral
- Un essoufflement, une toux ou une fièvre durant plus de 2 ou 3 jours. Ceux-ci pourraient être des signes de problèmes pulmonaires, y compris une inflammation
- Des ecchymoses apparaissant facilement, un saignement inhabituellement prolongé, tout saignement manifeste (par ex. saignement des gencives), des taches pourpres ou des rougeurs sur la peau, ou des infections inhabituellement faciles à contracter, un mal de gorge et une fièvre, une sensation de fatigue, de défaillance, d'étourdissement, ou une pâleur cutanée. Ceux-ci pourraient être les signes de problèmes sanguins ou de moelle osseuse.
- Des douleurs à l'estomac sévères pouvant atteindre le dos. Ceci pourrait être le signe d'une pancréatite (inflammation du pancréas).
- Une fièvre, des frissons, une fatigue, une perte d'appétit, des douleurs d'estomac, des nausées, une coloration jaune de la peau ou des yeux (jaunisse). Ceux-ci pourraient être les signes de problèmes hépatiques tels qu'une hépatite (inflammation du foie) ou de lésions hépatiques.

Autres effets indésirables éventuels :

Veillez informer votre médecin si l'un ou l'autre des symptômes suivants s'aggrave ou durait plus de quelques jours.

Effets indésirables fréquents (affectant moins d'une personne sur 10)

- Maux de tête, sensation de faiblesse ou de fatigue
- Sensation de vertiges. Ceci est plus susceptible de se produire au début de la prise de TRITAZIDE ou au début de la prise d'une dose plus forte
- Toux sèche irritative ou bronchite
- Examen sanguin montrant une élévation inhabituelle de la quantité de sucre dans votre sang. Si vous êtes diabétique, ceci pourrait aggraver votre diabète
- Examens sanguins montrant une élévation inhabituelle de vos taux sanguins d'acide urique ou de lipides.
- Douleurs, rougeurs et gonflement des articulations

Effets indésirables peu fréquents (affectant moins d'une personne sur 100)

- Éruption cutanée avec ou sans zone surélevée
- Rougeurs du visage, défaillance, hypotension (pression artérielle anormalement basse), en particulier lorsque vous vous levez ou vous asseyez dans le lit rapidement
- Problèmes d'équilibre (vertiges)

- Démangeaisons et sensations cutanées inhabituelles telles que des sensations d'engourdissement, de picotements, de piqûres d'aiguilles, de brûlure ou de fourmillement (paresthésies)
- Perte ou modification du goût des aliments
- Problèmes de sommeil
- Sentiment de dépression, d'anxiété, nervosité ou se sentir inhabituellement flageolant
- Nez bouché, inflammation des sinus (sinusite), essoufflement
- Inflammation des gencives (gingivite), gonflement de la bouche
- Rougeur, démangeaison, gonflement ou larmolement des yeux
- Bourdonnement d'oreilles
- Vision trouble
- Chute de cheveux
- Douleur dans la poitrine
- Douleurs musculaires
- Constipation, douleurs gastriques ou intestinales
- Indigestion ou nausées
- Augmentation de la quantité d'urine dans la journée
- Transpiration plus importante ou sensation de soif inhabituelle
- Diminution ou perte d'appétit (anorexie)
- Rythme cardiaque accéléré ou irrégulier
- Gonflement des bras et des jambes. Ceci pourrait être un signe de rétention d'eau inhabituelle
- Fièvre
- Incapacité sexuelle chez l'homme
- Examens sanguins montrant une diminution du nombre de globules rouges, de globule blancs ou de plaquettes, ou du taux d'hémoglobine
- Examens sanguins montrant des modifications de la fonction hépatique, pancréatique ou rénale.
- Examens sanguins montrant une quantité inhabituellement basse de potassium dans votre sang

Effets indésirables très rares (affectant moins d'une personne sur 10 000)

- Nausées, diarrhée ou brûlures épigastriques.
- Rougeur et gonflement de la langue, bouche sèche
- Examens sanguins montrant une quantité inhabituellement élevée de potassium dans votre sang

Autres effets indésirables rapportés :

Veuillez informer votre médecin si l'un ou l'autre des symptômes suivants s'aggravait ou durait plus de quelques jours.

- Difficulté de concentration, sensation d'agitation ou de confusion
- Changement de couleur de doigts et des orteils lorsque vous avez froid, avec picotements ou sensations douloureuses lorsque vous vous réchauffez. Ceci pourrait être un syndrome de Raynaud
- Augmentation de la taille des seins chez l'homme
- Caillots sanguins
- Trouble de l'audition
- Diminution de la quantité de larmes
- Coloration des objets en jaune
- Déshydratation
- Gonflement, douleur ou rougeur de la joue (inflammation d'une glande salivaire)
- Gonflement intestinal appelé « angioedème intestinal », se présentant par des symptômes tels que des douleurs abdominales, des vomissements et une diarrhée
- Sensibilité inhabituelle au soleil
- Ecaillage ou pelage sévères de la peau ; éruption cutanée avec démangeaisons et grosseurs, ou autres réactions cutanées telles qu'une éruption rouge du visage ou du front
- Eruption ou ecchymoses cutanées
- Taches rouges sur la peau et froideur des extrémités

- Problème au niveau des ongles (ex. détachement ou chute d'un ongle)
- Raideur musculo-squelettique ou incapacité à bouger la mâchoire (tétanie)
- Faiblesse ou crampes musculaires
- Réduction de la libido chez l'homme ou la femme
- Sang dans les urines. Ceci pourrait être un signe de problème rénal (néphrite interstitielle)
- Augmentation inhabituelle de la quantité de sucre dans les urines
- Augmentation du nombre de certains globules blancs du sang (éosinophilie) découvert lors d'un test sanguin
- Examens sanguins montrant un nombre insuffisant de cellules sanguines (pancytopénie)
- Examens sanguins montrant une modification de la quantité des sels tels que le sodium, le calcium, le magnésium et le chlorure dans votre sang
- Réactions ralenties ou perturbées
- Modification des odeurs
- Difficulté respiratoire ou aggravation d'un asthme

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER TRITAZIDE

[A compléter au niveau national]

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient TRITAZIDE

[A compléter au niveau national]

Qu'est-ce que TRITAZIDE et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés

[A compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

[Voir Annexe I - à compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tél}

{fax}

{e-mail}

Ce médicament est autorisé dans les Etats Membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Allemagne :

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

Autriche :

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

Belgique :
Tritazide 5 mg / 25 mg tabletten / comprimés / Tabletten

Bulgarie :
TRITAZIDE 2.5 Plus 2,5 mg / 12,5 mg таблетки, TRITAZIDE 5 Plus 5 mg / 25 mg таблетки

Chypre :
Triatec Plus 5 mg / 25 mg δισκία

Danemark :
Triatec Comp 5 mg / 25 mg tabletter

Estonie :
Cardace Comp 2,5 mg / 12,5 mg tabletid
Cardace Plus 5 mg / 25 mg tabletid

Finlande :
Cardace Comp 2,5 mg / 12,5 mg tabletit

France :
Cotriatec 5 mg / 25 mg comprimés

Grèce :
Triatec Plus 2,5 mg / 12,5 mg δισκία, Triatec Plus 5 mg / 25 mg δισκία

Hongrie :
TRITAZIDE HCT 2,5 mg / 12,5 mg tabletta, TRITAZIDE HCT 5 mg / 25 mg tabletta
Ramiwin HCT 2,5 mg / 12,5 mg tabletta, Ramiwin HCT 5 mg / 25 mg tabletta

Irlande :
Tritazide tablets 2,5 mg / 12.5 g

Italie :
Triatec HCT 2,5 mg / 12,5 mg compresse, Triatec HCT 5 mg / 25 mg compresse
Ramipril E Idrocloritiазide sanofi-aventis 2,5 mg / 12,5 mg compresse
Ramipril E Idrocloritiазide 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

Luxembourg :
Tritazide 5 / 25 mg tabletten / comprimés

Pays-Bas :
Tritazide 5 mg / 25 mg tabletten

Pologne :
TRITAZIDE 2.5 Comb 2,5 mg / 12,5 mg tabletki, TRITAZIDE 5 Comb 5 mg / 25 mg tabletki

Portugal :
Ramikor D 2,5 mg / 12,5 mg comprimido, Ramikor D 5 mg / 25 mg comprimido
Triatec Composto 2,5 mg / 12,5 mg comprimido, Triatec Composto Forte 5 mg / 25 mg comprimido

République Slovaque :
Tritazide 2,5 mg / 12,5 mg tablety, Tritazide 5 mg / 25 mg tablety

République Tchèque :

Tritazide 2,5 mg / 12,5 mg tablety, Tritazide 5 mg / 25 mg tablety

Roumanie :

TRITAZIDE 2.5 Plus 2,5 mg / 12,5 mg comprimate, TRITAZIDE 5 Plus 5 mg / 25 mg comprimate

Slovénie :

Tritazide 2,5 mg / 12,5 mg tablete, Tritazide 5 mg / 25 mg tablete

Suède :

Triatec Comp Mite 2,5 mg / 12,5 mg tabletter, Triatec Comp 5 mg / 25 mg tabletter

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}

[A compléter au niveau national]

Cette notice ne contient pas toutes les informations concernant votre médicament. Pour toute question ou incertitude, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.