

**ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI  
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

| <u>Stato Membro<br/>EU/EEA</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione<br/>all'immissione in commercio</u>   | <u>Nome (di fantasia)</u>   | <u>Dosaggio</u>              | <u>Forma<br/>Farmaceutica</u> | <u>Via di<br/>somministrazione</u> |
|--------------------------------|---|---|------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Austria                        | SANOFI-AVENTIS GMBH<br>OSTERREICH<br>SATURN Tower<br>Leonard-Bernstein-Straße 10<br>A-1220 Vienna<br>Austria                      | Tritazide 25 mg/125 mg<br>Tabletten<br>Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten | 2,5 mg /12,5 mg<br>5 mg/25mg | Compressa                     | Orale                              |
| Austria                        | AstraZeneca Österreich GmbH<br>Schwarzenbergplatz 7<br>A-1037 Wien<br>Austria   | HYPREN PLUS<br><br>HYPREN PLUS FORTE                                  | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg  | Compressa                     | Orale                              |
| Belgio                         | Sanofi-aventis Belgium<br>Culliganlaan 1C<br>1831 Diegem<br>Belgio  | TRITAZIDE 5 mg – 25 mg,<br>tabletten                                  | 5mg /25mg                    | Compressa                     | Orale                              |
| Bulgaria                       | AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND<br>GMBH<br>D-65926 Frankfurt am Main, Germania   | TRITACE 2.5 PLUS  | 2,5 mg /12,5mg               | Compressa                     | Orale                              |
| Bulgaria                       | SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD<br>Alexandar Stamboliyski blvd. 103<br>office building Sofia Tower, fl. 8,<br>Sofia 1303<br>Bulgaria | TRITACE 2.5 PLUS<br>TRITACE 5 PLUS                                    | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg  | Compressa                     | Orale                              |
| Cipro                          | SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD<br>14, Charalambou Mouskou street<br>2015 – Nicosia<br>Cipro  | TRIMATEC PLUS   | 5mg /25mg                    | Compressa                     | Orale                              |
| Repubblica Ceca                | sanofi-aventis, s.r.o.<br>Evropská 2590/33c<br>16000 Praha 6<br>Repubblica Ceca   | TRITAZIDE 2.5/12.5mg<br>TRITAZIDE 5/25mg                              | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg  | Compressa                     | Orale                              |
| Danimarca                      | sanofi-aventis Denmark A/S  | TRIMATEC COMP   | 5mg/25mg                     | Compressa                     | Orale                              |

| <u>Stato Membro<br/>EU/EEA</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione<br/>all'immissione in commercio</u>                           | <u>Nome (di fantasia)</u>   | <u>Dosaggio</u>             | <u>Forma<br/>Farmaceutica</u> | <u>Via di<br/>somministrazione</u> |
|--------------------------------|---|---|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|                                | Slotsmarken 13<br>2970 Hørsholm<br>Danimarca  |   |                             |                               |                                    |
| Estonia                        | SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND<br>GMBH<br>65926 Frankfurt am Main<br>Germania                     | CARDACE COMP  | 2,5 mg /12,5mg              | Compressa                     | Orale                              |
| Estonia                        | SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ<br>Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn<br>Estonia                      | CARDACE PLUS  | 5 mg/25mg                   | Compressa                     | Orale                              |
| Finlandia                      | SANOFI-AVENTIS OY<br>Huopalahdentie 24<br>00350 Helsinki<br>Finlandia                         | CARDACE COMP  | 2,5 mg /12,5mg              | Compressa                     | Orale                              |
| Francia                        | SANOFI-AVENTIS France<br>1-13, boulevard Romain Rolland<br>75014 Paris<br>Francia             | COTRIATEC   | 5mg/12,5mg                  | Compressa                     | Orale                              |
| Germania                       | SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND<br>GMBH<br>Brüningstraße 50<br>65926 Frankfurt am Main<br>Germania | Delix 2,5 plus<br>Delix 5 plus  | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compressa                     | Orale                              |
| Germania                       | WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH<br>Urmitzer Str. 5<br>56218 Mülheim-Kärlich<br>Germania            | Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg<br>Tabletten<br>Ramilich comp 5 mg / 25 mg<br>Tabletten | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compressa                     | Orale                              |
| Germania                       | WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH<br>Urmitzer Str. 5<br>56218 Mülheim-Kärlich<br>Germania            | RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg<br>Tabletten<br>RamiWin comp 5 mg/25 mg<br>Tabletten      | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compressa                     | Orale                              |
| Germania                       | AstraZeneca GmbH<br>Tinsdaler Weg 183<br>22880 Wedel  | Vesdil 2.5 Plus<br>Vesdil 5 Plus  | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compressa                     | Orale                              |

| <u>Stato Membro EU/EEA</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>                          | <u>Nome (di fantasia)</u>   | <u>Dosaggio</u>             | <u>Forma Farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|----------------------------|--|---|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|
|                            | Germania   |   |                             |                           |                                |
| Grecia                     | SANOFI-AVENTIS AEBE<br>348, Syggrou Avenue<br>Building A<br>176-74 Kallithea<br>Grecia   | TRIA TEC PLUS<br>TRIA TEC PLUS  | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compresa                  | Orale                          |
| Ungheria                   | SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD<br>H-1045 Budapest Tó u. 1.-5.<br>Ungheria                 | TRITACE HCT 2.5/12.5<br>Tabletta<br>TRITACE HCT 5/25 Tabletta   | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compresa                  | Orale                          |
| Ungheria                   | Zentiva HU Kft<br>Népfürdo u.22<br>1138 Budapest<br>Ungheria                             | RAMIPRIL HCT – ZENTIVA<br>2.5mg/12.5mg<br>RAMIPRIL HCT – ZENTIVA<br>5mg/25mg  | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compresa                  | Orale                          |
| Islanda                    | -  |   |                             |                           |                                |
| Irlanda                    | sanofi-aventis Ireland Ltd.<br>Citywest Business Campus<br>Dublin 24<br>Irlanda          | TRITAZIDE Tablets<br>2.5mg/12.5mg   | 2,5 mg /12,5mg              | Compresa                  | Orale                          |
| Italia                     | SANOFI-AVENTIS SPA<br>Viale Bodio, 37/b<br>20158 Milano<br>Italia                        | TRIA TEC HCT 2,5<br>TRIA TEC HCT 5  | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compresa                  | Orale                          |
| Italia                     | SANOFI-AVENTIS SPA<br>Viale Bodio, 37/b<br>20158 Milano<br>Italia                        | RAMIPRIL E<br>IDROCLORITIAZIDE<br>SANOFI-AVENTIS<br>2,5mg/12,5mg<br>RAMIPRIL E<br>IDROCLORITIAZIDE<br>SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compresa                  | Orale                          |
| Italia                     | AstraZeneca S.p.A<br>Palazzo Volta Via Francesco Sforza<br>20080 Basiglio (MI)<br>Italia | UNIPRIL DIUR<br>2,5 mg + 12,5 mg compresse<br>UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg<br>compresse  | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compresa                  | Orale                          |

| <u>Stato Membro<br/>EU/EEA</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione<br/>all'immissione in commercio</u>   | <u>Nome (di fantasia)</u>          | <u>Dosaggio</u>             | <u>Forma<br/>Farmaceutica</u> | <u>Via di<br/>somministrazione</u> |
|--------------------------------|---|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Italia                         | POLIFARMA SPA<br>Viale dell'Arte 69<br>00144 Roma<br>Italia   | IDROQUARK<br>IDROQUARK             | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compresa                      | Orale                              |
| Lettonia                       | -   |                                    |                             |                               |                                    |
| Lituania                       | -   |                                    |                             |                               |                                    |
| Lussemburgo                    | Sanofi-aventis Belgium<br>Culliganlaan 1C<br>1831 Diegem<br>Belgio  | TRITAZIDE                          | 5mg /25mg                   | Compresa                      | Orale                              |
| Malta                          | -   |                                    |                             |                               |                                    |
| Olanda                         | SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS<br>B.V.<br>Kampenringweg<br>45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE<br>Gouda<br>Olanda<br><br>P.O. Box 2043<br>NL-2800 BD Gouda<br>Olanda | TRITAZIDE Tabletten<br>5mg/25mg    | 5mg/25mg                    | Compresa                      | Orale                              |
| Norvegia                       | -   |                                    |                             |                               |                                    |
| Polonia                        | SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND<br>GMBH<br>D-65926 Frankfurt am Main<br>Germania   | TRITACE 2.5 COMB<br>TRITACE 5 COMB | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compresa                      | Orale                              |
| Portogallo                     | Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos,<br>s.a.<br>Empreendimento Lagoas Park,<br>Edifício 7 - 3º Piso<br>2740-244 Porto Salvo<br>Portogallo                   | RAMICOR D 2.5<br>RAMICOR D 5       | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg | Compresa                      | Orale                              |

| <b><u>Stato Membro<br/>EU/EEA</u></b> | <b><u>Titolare dell'autorizzazione<br/>all'immissione in commercio</u></b>  | <b><u>Nome (di fantasia)</u></b>   | <b><u>Dosaggio</u></b>       | <b><u>Forma<br/>Farmaceutica</u></b> | <b><u>Via di<br/>somministrazione</u></b> |
|---------------------------------------|---|--|------------------------------|--------------------------------------|---|
| Portogallo                            | Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos,<br>s.a.<br>Empreendimento Lagoas Park,<br>Edificio 7 - 3° Piso<br>2740-244 Porto Salvo<br>Portogallo | TRIA TEC COMPOSTO<br>TRIA TEC COMPOSTO<br>FORTE                            | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg  | Compressa                            | Orale                                     |
| Romania                               | AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND<br>GMBH<br>Brüningstraße 50<br>65926 Frankfurt am Main<br>Germania   | TRITACE 2.5 PLUS<br>TRITACE 5 PLUS   | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg  | Compressa                            | Orale                                     |
| Slovacchia                            | SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o.,<br>Žilinská 7-9<br>81105 Bratislava<br>Repubblica Slovacca  | TRITAZIDE<br>TRITAZIDE   | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg  | Compressa                            | Orale                                     |
| Slovenia                              | SANOFI-AVENTIS D.O.O.<br>Dunajska cesta 119<br>1000 Ljubljana<br>Slovenia   | TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg<br>tablete<br>TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg<br>tablete | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg/25mg  | Compressa                            | Orale                                     |
| Spagna                                | -   |  |                              |                                      |   |
| Svezia                                | sanofi-aventis AB<br>Box 14142<br>167 14 Bromma<br>Svezia   | TRIA TEC COMP MITE<br>TRIA TEC COMP  | 2,5 mg /12,5mg<br>5 mg /25mg | Compressa                            | Orale                                     |
| Regno Unito                           | -   |  |                              |                                      |   |

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO  
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI TRITAZIDE E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Tritazide contiene Ramipril, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) non sulfidrilico di seconda generazione, e idroclorotiazide (HCTZ), un diuretico tiazidico. Tritazide era incluso nell'elenco dei prodotti per cui era prevista l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, stilato dal CMD(h), ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, dal momento che il suddetto medicinale non ha lo stesso riassunto delle caratteristiche del prodotto in tutti gli Stati membri dell'UE, in Islanda e Norvegia.

#### Valutazione critica

Una serie di aspetti discrepanti nelle informazioni sul prodotto di Tritazide è stata valutata dal CHMP ed è stata adottata una versione rivista delle informazioni sul prodotto. Le principali aree di armonizzazione erano:

#### 4.1 Indicazione terapeutica

Il farmaco combinato è indicato per il trattamento dell'ipertensione in tutti gli Stati membri in cui il prodotto è autorizzato anche se si osserva l'uso di termini quali ipertensione essenziale, ipertensione arteriosa e ipertensione arteriosa essenziale. Il CHMP ha fatto notare che questa indicazione è limitata all'ipertensione essenziale e che il posizionamento delle indicazioni è quello della terapia aggiuntiva in caso di fallimento delle singole monoterapie.

La combinazione 2,5 mg /12,5 mg ha portato ad una maggiore riduzione della pressione sanguigna rispetto al trattamento con i singoli componenti e la combinazione da 5 mg/25 mg ha prodotto un migliore effetto terapeutico rispetto al raddoppiamento del dosaggio di ramipril a 10 mg.

Dato che non si può stabilire nessun problema importante relativamente alla sicurezza, all'efficacia e agli eventi avversi clinici della combinazione ramipril/HCTZ nei pazienti non responsivi all'HCTZ e al ramipril in monoterapia, il CHMP ha adottato le seguenti due diciture armonizzate per le indicazioni:

*-Trattamento dell'ipertensione essenziale*

*-Questa combinazione a dose fissa è indicata nei pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con il solo ramipril o la sola idroclorotiazide.*

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nella maggior parte dei casi, la dose iniziale è la stessa ma ci sono differenze relativamente alla successiva titolazione (sia in termini di frequenza dell'aumento che nella dose massima giornaliera). Vista la scarsità di dati sperimentali sugli incrementi di titolazione del farmaco combinato, la posologia è stata modificata. Il CHMP ha adottato la dicitura armonizzata:

*"La dose deve essere adattata individualmente in considerazione del profilo del paziente specifico (cfr. paragrafo 4.4) e del controllo della pressione sanguigna. La somministrazione della combinazione fissa di ramipril e idroclorotiazide è generalmente raccomandata in seguito alla titolazione del dosaggio con uno dei singoli componenti.*

*La terapia con TRITAZIDE e denominazioni associate deve essere avviata al dosaggio minimo disponibile. Se necessario, la dose può essere aumentata progressivamente per ottenere la pressione sanguigna desiderata; le dosi massime consentite sono 10 mg di ramipril e 25 mg di idroclorotiazide al giorno"*

#### 4.3 Controindicazioni

La maggior parte delle controindicazioni si riferisce all'uso del componente di Tritazide ramipril. Queste sono ampliate con le controindicazioni dell'HCTZ. C'erano, tuttavia, altre controindicazioni dell'HCTZ riportate in alcuni Riassunti delle caratteristiche del prodotto locali e non proposte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato. C'erano altre controindicazioni nei Riassunti delle caratteristiche del prodotto locali quali ipertensione acuta o aldosteronismo primario ma, più che di controindicazioni, si tratta di non indicazioni in Europa.

Il CHMP ha adottato la dicitura armonizzata per le controindicazioni:

- *Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi altro ACE inibitore (inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina), all'idroclorotiazide, ad altri diuretici tiazidici, alle sulfonamidi o uno qualsiasi degli eccipienti di TRITAZIDE e denominazioni associate (cfr. paragrafo 6.1).*
- *Pregresso angioedema ereditario o idiopatico*
- *Terapie extracorporee che comportano il contatto del sangue con superfici a carica negativa (cfr. paragrafo 4.5)*
- *Significativa stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in un solo rene funzionante*
- *2° e 3° trimestre di gravidanza (cfr. paragrafo 4.4 e 4.6)*
- *Allattamento (cfr. paragrafo 4.6)*
- *Grave compromissione della funzione renale con clearance della creatinina inferiore ai 30 ml/min in pazienti non dializzati*
- *Disturbi elettrolitici rilevanti dal punto di vista clinico che possono peggiorare in seguito al trattamento con TRITAZIDE (cfr. paragrafo 4.4)*
- *Grave compromissione della funzione epatica, encefalopatia epatica*

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il CHMP ha incluso in questo paragrafo l'avvertenza relativa all'iperaldosteronismo primario e quindi ha adottato la seguente dicitura armonizzata: *"La combinazione ramipril + idroclorotiazide non rappresenta un trattamento d'elezione per l'iperaldosteronismo primario. Se la combinazione ramipril + idroclorotiazide viene utilizzata in un paziente con iperaldosteronismo primario, allora è necessario un attento monitoraggio del livello di potassio nel plasma".*

Il CHMP ha anche tenuto conto dell'importanza d'inserire un paragrafo relativo alla tosse in linea con l'avvertenza dell'ACE-I precedentemente armonizzato e quindi ha concordato quanto segue: *"La tosse è stata segnalata come effetto dell'impiego degli ACE inibitori. Generalmente, la tosse non è produttiva, è persistente e si risolve dopo aver sospeso il trattamento. La tosse indotta da ACE inibitori deve essere presa in considerazione nel contesto della diagnosi differenziale della tosse".*

Il CHMP ha adottato anche una dicitura armonizzata relativa alla gravidanza e all'allattamento in questo paragrafo (cfr. riassunto delle caratteristiche del prodotto).

#### **4.5 Interazione**

L'elenco dei prodotti che interagiscono o potrebbero interagire con Tritazide è accettabile. Il CHMP ha adottato le interazioni proposte in questo paragrafo.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Il CHMP ha raccomandato una controindicazione solo per il secondo e il terzo trimestre di gravidanza in linea con la dicitura del PhVWP sull'uso degli ACE-I in gravidanza. Tuttavia, la ditta si è opposta a questa idea e ha proposto una controindicazione per tutto il periodo della gravidanza, sulla base dei dati del registro delle gravidanze con ramipril.

Il testo concordato nel PhVWP di questa avvertenza non incoraggia né propone l'uso degli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza, al contrario, una volta che viene individuata la gravidanza, il medico prescrivente deve interrompere l'uso degli ACE inibitori e passare, se necessario, ad un altro agente antipertensivo il prima possibile. Questa modifica del testo è finalizzata a garantire che non si suggerisca un immediato aborto indotto, che non è giustificato dalle esperienze cliniche finora raccolte.

In conclusione, il CHMP ha adottato una dicitura armonizzata in linea con la dicitura del PhVWP sull'utilizzo degli ACE inibitori in gravidanza. In conclusione, il CHMP ha adottato una dicitura armonizzata seguendo le raccomandazioni del PhVWP: *"Tritazide è sconsigliato durante il primo trimestre di gravidanza (cfr. paragrafo 4.4) ed è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (cfr. paragrafo 4.3).*

*I dati epidemiologici relativi al rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza sono stati inconcludenti; tuttavia non si può escludere un piccolo aumento del rischio. A meno che non si ritenga essenziale continuare la terapia con ACE inibitori, le pazienti che progettano una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un accertato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Al momento in cui viene diagnosticata la gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se opportuno, deve essere avviata una terapia alternativa.*

*L'esposizione alla terapia con ACE inibitori/ antagonisti dei recettori dell'angiotensina II durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità umana (ridotta funzione renale, oligoidramnio, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere anche 5.3 'Dati preclinici di sicurezza'). Qualora l'esposizione all'ACE inibitore avesse avuto luogo dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda il controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere tenuti sotto stretta osservazione per l'ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4)'.  
'*

## **MOTIVI DELLA MODIFICA AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Considerando che

- l'ambito del deferimento era l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo.

- i riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica interna al Comitato,

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio i cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo si trovano all'interno dell'allegato III di Tritazide e denominazioni associate (cfr. Allegato I).

**ALLEGATO III**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,  
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TRITAZIDE e nomi associati (Vedere Allegato 1) 2,5 mg + 12,5 mg compresse  
TRITAZIDE e nomi associati (Vedere Allegato 1) 5 mg + 12,5 mg compresse  
TRITAZIDE e nomi associati (Vedere Allegato 1) 5 mg + 25 mg compresse

[Vedere Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

[Completare con i dati nazionali]

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresa

[Completare con i dati nazionali]

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione.

Questa associazione a dose fissa è indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con ramipril da solo o idroclorotiazide da sola.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Uso orale.

Si raccomanda che TRITAZIDE venga assunto una volta al giorno alla stessa ora, solitamente al mattino.

TRITAZIDE può essere assunto prima, durante o dopo i pasti, perché l'assunzione di cibo non modifica la sua biodisponibilità (vedere paragrafo 5.2).

TRITAZIDE deve essere deglutito con un liquido e non deve essere masticato o sbriciolato.

#### Adulti

La dose deve essere individualizzata in accordo con il profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) ed il controllo della pressione arteriosa.

La somministrazione della associazione fissa di ramipril e idroclorotiazide è solitamente raccomandata dopo titolazione del dosaggio con uno dei componenti singoli.

TRITAZIDE deve essere iniziato al più basso dosaggio disponibile. Se necessario, la dose può essere aumentata progressivamente per raggiungere il valore di pressione arteriosa richiesto; le dosi massime consentite sono 10 mg di ramipril e 25 mg di idroclorotiazide al giorno.

#### Popolazioni particolari

*Pazienti trattati con diuretici*

Si raccomanda cautela nei pazienti già in trattamento con diuretici, poiché si può verificare ipotensione dopo l'inizio del trattamento. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del diuretico prima di iniziare il trattamento con TRITAZIDE.

#### *Pazienti con funzionalità renale compromessa*

TRITAZIDE è controindicato in pazienti con grave insufficienza renale a causa della presenza di idroclorotiazide (clearance della creatinina < 30ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con insufficienza renale possono richiedere dosi ridotte di TRITAZIDE. Pazienti con clearance della creatinina fra 30 e 60 ml/min devono essere trattati solo con la dose più bassa della associazione fissa di ramipril e idroclorotiazide dopo somministrazione di ramipril da solo. Le dosi massime consentite sono 5 mg di ramipril e 25 mg di idroclorotiazide al giorno.

#### *Pazienti con ridotta funzionalità epatica*

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, il trattamento con TRITAZIDE deve essere iniziato solo sotto stretto controllo medico e le dosi giornaliere massime consentite sono 2,5 mg di ramipril e 12,5 mg di idroclorotiazide.

TRITAZIDE è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

#### *Pazienti anziani*

La dose iniziale deve essere la più bassa e la successiva titolazione deve essere più graduale a causa della maggiore probabilità di effetti indesiderati in particolare in pazienti molto anziani o debilitati.

#### *Pazienti pediatrici*

Non è raccomandato l'uso di TRITAZIDE in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età in mancanza di dati sufficienti di sicurezza ed efficacia.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri ACE inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina), ad idroclorotiazide, ad altri diuretici tiazidici, alle sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).
- Riscontro anamnestico di angioedema (ereditario, idiopatico o pregresso angioedema con ACE inibitori o AIIRA).
- Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5).
- Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con rene unico funzionante.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Grave insufficienza renale con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min in pazienti non in trattamento dialitico.
- Alterazioni degli elettroliti clinicamente rilevanti che potrebbero peggiorare in seguito al trattamento con TRITAZIDE (vedere paragrafo 4.4).
- Grave insufficienza epatica, encefalopatia epatica.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

## Popolazioni particolari

- *Gravidanza*

La terapia con ACE inibitori, come ramipril, o con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore/AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori/AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

- *Pazienti particolarmente a rischio di ipotensione*

- *Pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone*

I pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone possono incorrere in un notevole calo acuto della pressione arteriosa e nel deterioramento della funzione renale dovuto all'ACE inibizione, specialmente quando l'ACE inibitore o un diuretico in associazione sono somministrati per la prima volta o al primo incremento della dose. Deve essere prevista un'attivazione rilevante del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è necessaria una supervisione medica che includa il monitoraggio della pressione per esempio in:

- pazienti con ipertensione grave;
- pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata;
- pazienti con ostacolo emodinamicamente rilevante all'afflusso o al deflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi valvolare aortica o mitralica);
- pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale con secondo rene funzionante;
- pazienti in cui vi è o si può sviluppare deplezione di fluidi o di sali (inclusi i pazienti in trattamento con i diuretici);
- pazienti con cirrosi epatica e/o ascite;
- durante interventi chirurgici importanti o durante anestesia con farmaci che causano ipotensione.

In genere si raccomanda di correggere la disidratazione, l'ipovolemia o la deplezione di sali prima di iniziare il trattamento (tuttavia nei pazienti con insufficienza cardiaca tale azione correttiva deve essere attentamente valutata contro il rischio di un sovraccarico).

- *Chirurgia*

Se possibile, si raccomanda di interrompere il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina come ramipril un giorno prima dell'intervento chirurgico.

- *Pazienti a rischio di ischemia cardiaca o cerebrale in caso di ipotensione acuta*

La fase iniziale del trattamento richiede un'attenta supervisione medica.

- *Iperaldosteronismo primario*

L'associazione ramipril e idroclorotiazide non rappresenta un trattamento di scelta dell'iperaldosteronismo primario. Se l'associazione ramipril e idroclorotiazide viene usata in un paziente con iperaldosteronismo primario, è necessario il monitoraggio attento dei livelli plasmatici di potassio.

- *Pazienti anziani*

Vedere paragrafo 4.2.

- *Pazienti con patologia epatica*

Le alterazioni degli elettroliti dovute alla terapia con diuretici inclusa idroclorotiazide possono causare encefalopatia epatica in pazienti con patologia epatica.

- *Monitoraggio della funzione renale*

La funzione renale deve essere valutata prima e durante il trattamento e la dose deve essere aggiustata in particolare nelle prime settimane di trattamento. In pazienti con insufficienza renale è richiesto un monitoraggio particolarmente attento (vedere paragrafo 4.2). C'è il rischio di un danneggiamento della funzione renale, in particolare in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo trapianto di rene.

- *Compromissione della funzionalità renale*

In pazienti con patologia renale, le tiazidi possono precipitare l'uremia. In pazienti con funzionalità renale compromessa si possono sviluppare effetti cumulativi del principio attivo. Se si evidenzia una progressiva compromissione della funzionalità renale, come indicato da un aumento dell'azotemia, è necessaria un'attenta rivalutazione della terapia, e si deve prendere in considerazione la sospensione della terapia diuretica (vedere paragrafo 4.3).

- *Sbilancio elettrolitico*

Come per qualsiasi paziente in terapia con diuretici, si deve effettuare un monitoraggio periodico degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Le tiazidi, inclusa idroclorotiazide, possono causare sbilanciamento dei fluidi o degli elettroliti (ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica).

Benché con l'uso dei diuretici tiazidici si possa sviluppare ipokaliemia, la terapia concomitante con ramipril può ridurre l'ipokaliemia indotta da diuretici. Il rischio di ipokaliemia è maggiore in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con diuresi rapida, in pazienti che ricevono un inadeguato supplemento di elettroliti e in pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

La prima valutazione dei livelli di potassio plasmatico deve essere effettuata nella prima settimana dopo l'inizio del trattamento. Se vengono evidenziati bassi livelli di potassio, ne è richiesta la correzione.

Si può verificare iponatremia da diluizione. La riduzione dei livelli di sodio inizialmente può essere asintomatica, e pertanto è essenziale un monitoraggio regolare. Il monitoraggio deve essere più frequente in pazienti anziani e cirrotici. E' stato visto che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può determinare ipomagnesemia.

- *Iperkaliemia*

Iperkaliemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori incluso TRITAZIDE. I pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia includono i soggetti con insufficienza renale, di età > 70 anni, con diabete mellito non controllato o quelli che utilizzano sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o altri principi attivi che fanno aumentare il livello plasmatico del potassio o condizioni quali disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica.

Se l'uso di una delle sopraccitate sostanze è ritenuto necessario è raccomandato un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

- *Encefalopatia epatica*

In pazienti con patologie epatiche, alterazioni degli elettroliti dovuti a terapia con diuretici inclusa idroclorotiazide possono causare encefalopatia epatica. In caso di insorgenza di encefalopatia epatica, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

- *Ipercalcemia*

Idroclorotiazide stimola il riassorbimento renale del calcio e può causare ipercalcemia. Può interferire con i test per la funzionalità paratiroidea.

- *Angioedema*

Sono stati segnalati casi di angioedema in pazienti in trattamento con ACE inibitori incluso il ramipril (vedere paragrafo 4.8).

In caso di angioedema, TRITAZIDE deve essere interrotto.

Deve essere prontamente istituito un trattamento di emergenza. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 12-24 ore e dimessi solo dopo la completa risoluzione della sintomatologia.

Nei pazienti in terapia con ACE inibitori, incluso TRITAZIDE, è stato riportato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito).

- *Reazioni anafilattiche durante terapie desensibilizzanti*

La probabilità e la gravità di reazioni anafilattiche o anafilattoidi in seguito a contatto con veleno di insetti o altri allergeni sono aumentate durante terapia con ACE inibitori. Prima della desensibilizzazione deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione di TRITAZIDE.

- *Neutropenia/agranulocitosi*

Sono state osservate raramente neutropenia/agranulocitosi, ed è stata inoltre riportata depressione del midollo osseo.

Si raccomanda di monitorare il numero dei globuli bianchi per permettere l'individuazione di una possibile leucopenia.

Si consiglia un monitoraggio più frequente nella fase iniziale del trattamento e in pazienti con compromessa funzionalità renale, nei pazienti con concomitanti patologie del collagene (ad es. lupus eritematoso o sclerodermia) e in quelli trattati con farmaci che possono causare alterazioni del quadro ematico (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

- *Differenze etniche*

Gli ACE inibitori causano una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti neri rispetto a quelli non neri.

Come altri ACE inibitori, ramipril può essere meno efficace nell'abbassare la pressione nelle popolazioni nere rispetto a quelle non nere, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza nelle popolazioni nere di ipertensione con basso livello di renina.

- *Atleti*

Idroclorotiazide può determinare positività ai test anti-doping.

- *Effetti metabolici ed endocrini*

La terapia con tiazidi può compromettere la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio di insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Un diabete mellito latente può divenire manifesto durante la terapia con tiazidi.

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici. In alcuni pazienti in terapia con tiazidi si può verificare iperuricemia o si può manifestare una gotta conclamata.

- *Tosse*

Con l'uso degli ACE inibitori è stata riportata tosse. Tipicamente, la tosse è non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse da ACE inibitori deve essere considerata nella diagnosi differenziale della tosse.

- *Altri*

Si possono verificare reazioni di sensibilizzazione in pazienti con o senza pregressa allergia o asma bronchiale. E' stata segnalata la possibilità di esacerbazione del lupus eritematoso sistemico.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Associazioni controindicate

Trattamenti extracorporei che portano a contatto il sangue con superfici con carica negativa quali dialisi od emofiltrazione con membrane ad alto flusso (ad esempio membrane poliacrilonitriliche) oppure aferesi delle lipoproteine a bassa densità per mezzo di destrano solfato sono controindicati a causa dell'aumento del rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se è richiesto questo tipo di trattamento, deve essere considerato l'uso di membrane per dialisi differenti o una classe di antipertensivi differente.

### Precauzioni per l'uso

*Sali di potassio, eparina, diuretici risparmiatori di potassio e altri principi attivi che aumentano i livelli del potassio nel sangue (inclusi gli antagonisti dell'Angiotensina II, trimetoprim, tacrolimus, ciclosporina):*

può verificarsi iperkaliemia, quindi è richiesto un monitoraggio attento dei livelli sierici del potassio.

*Farmaci antipertensivi (ad es. diuretici) ed altri farmaci a potenziale effetto antipertensivo (ad es. nitrati, antidepressivi triciclici, anestetici, assunzione di alcool, baclofene, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina):* si deve prevedere un possibile potenziamento del rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.2 per i diuretici).

*Vasopressori simpaticomimetici ed altre sostanze (adrenalina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di ramipril:* si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa.

*Allopurinolo, immunosoppressori, corticosteroidi, procainamide, citostatici e altri farmaci che possono alterare il quadro ematico:* aumentato rischio di reazioni ematologiche (vedere paragrafo 4.4).

*Sali di litio:* l'escrezione di litio può essere ridotta dagli ACE inibitori e quindi la tossicità del litio può essere aumentata. I livelli sierici di litio devono essere controllati. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio e potenziare il rischio già incrementato della tossicità del litio con gli ACE inibitori. L'associazione di ramipril e idroclorotiazide con il litio non è pertanto raccomandata.

*Antidiabetici inclusa insulina:* possono verificarsi reazioni ipoglicemiche. L'idroclorotiazide può attenuare gli effetti dei medicinali antidiabetici. Pertanto nella fase iniziale della co-somministrazione si raccomanda un controllo della glicemia particolarmente stretto.

*Farmaci antinfiammatori non steroidei ed acido acetilsalicilico:* deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di TRITAZIDE. Inoltre, una terapia concomitante con ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento della kaliemia.

*Anticoagulanti orali:* l'effetto degli anticoagulanti orali può essere diminuito dall'uso concomitante di idroclorotiazide.

*Corticosteroidi, ACTH, amfotericina B, carbenoxolone, elevate quantità di liquerizia, lassativi (in caso di uso prolungato) e altre sostanze con effetto kaliuretico o che diminuiscono il potassio plasmatico:* aumentato rischio di ipokaliemia.

*Preparati a base di digitale, sostanze attive note per prolungare l'intervallo QT e antiaritmici:* la loro tossicità proaritmica può essere aumentata o i loro effetti antiaritmici diminuiti in presenza di alterazioni degli elettroliti (es. ipokaliemia, ipomagnesemia).

*Metildopa:* possibile emolisi.

*Colestiramina e altri scambiatori ionici somministrati per via enterica:* ridotto assorbimento di idroclorotiazide. I diuretici sulfonamidici devono essere presi almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo questi medicinali.

*Miorilassanti di tipo curarico:* possibile intensificazione e prolungamento degli effetti rilassanti muscolari.

*Sali di calcio e prodotti medicinali che aumentano i livelli plasmatici di calcio:* si può prevedere un aumento della concentrazione sierica di calcio in caso di somministrazione concomitante di idroclorotiazide; pertanto si richiede uno stretto monitoraggio del calcio sierico.

*Carbamazepina:* rischio di iponatremia dovuto agli effetti additivi con idroclorotiazide.

*Mezzi di contrasto iodati:* in caso di disidratazione indotta da diuretici inclusa idroclorotiazide, vi è il rischio di insufficienza renale acuta, in particolare con l'uso di dosi importanti di mezzi di contrasto iodati.

*Penicillina:* idroclorotiazide è escreta nel tubulo distale, e riduce l'escrezione di penicillina.

*Chinino:* idroclorotiazide riduce l'escrezione di chinino.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

L'uso di TRITAZIDE non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4) ed è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori/Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda ipotensione, oliguria e iperkaliemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide, in caso di esposizione prolungata durante il terzo trimestre di gravidanza, può causare ischemia feto-placentare e il rischio di un ritardo della crescita. Inoltre, in caso di esposizione vicino al termine sono stati riportati rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia nei neonati. Idroclorotiazide può ridurre il volume plasmatico e il flusso sanguigno uteroplacentare.

TRITAZIDE è controindicato durante l'allattamento.

Ramipril e idroclorotiazide sono escreti nel latte materno in quantità tali che gli effetti sul bambino allattato sono probabili se dosi terapeutiche di ramipril e idroclorotiazide vengono somministrate a donne che allattano.

Sono disponibili informazioni insufficienti riguardanti l'uso del ramipril durante l'allattamento, ed è da preferire un trattamento alternativo con comprovato profilo di sicurezza per l'allattamento, specialmente del neonato o del prematuro.

Idroclorotiazide è escreta nel latte umano. L'assunzione di tiazidi durante l'allattamento in madri che allattano è stata associata con una diminuzione o anche soppressione della lattazione.

Si possono verificare ipersensibilità alle sostanze attive derivate della sulfonamide, ipokaliemia e ittero nucleare. A causa della possibilità di reazioni serie da entrambe le sostanze attive in bambini allattati, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia, considerando l'importanza della terapia per la madre.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Alcuni effetti indesiderati (per es. sintomi del calo pressorio quali capogiri) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e perciò rappresentano un rischio in situazioni in

cui queste capacità siano particolarmente importanti (per es. manovra di macchinari o guida di veicoli).

Questo può verificarsi in modo particolare all'inizio del trattamento o quando si sta sostituendo un'altra terapia. Dopo la prima dose o incremento di dose non è consigliabile guidare o usare macchinari per diverse ore.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza dell'associazione ramipril e idroclorotiazide include reazioni avverse che si verificano nel contesto dell'ipotensione e/o deplezione di fluidi dovuta alla diuresi aumentata. Il principio attivo ramipril può indurre tosse secca persistente, mentre il principio attivo idroclorotiazide può portare ad un peggioramento del metabolismo di glucosio, lipidi e acido urico. I due principi attivi hanno effetti opposti sul potassio plasmatico. Reazioni avverse gravi comprendono angioedema o reazioni anafilattiche, danno epatico o renale, pancreatiti, reazioni cutanee gravi e neutropenia/agranulocitosi.

La frequenza degli effetti indesiderati è definita utilizzando la seguente convenzione:

Molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); molto rari ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno dei gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

| Classificazione per sistemi e organi   | Comuni            | Non comuni  | Molto rari | Non nota   |
|--|-------------------|---|------------|--|
| Patologie cardiache                    |                   | Ischemia miocardica quale angina pectoris, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico   |            | Infarto del miocardio  |
| Patologie del sistema emolinfopoietico |                   | Diminuzione del numero di globuli bianchi, diminuzione del numero di globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, anemia emolitica, diminuzione del numero delle piastrine. |            | Depressione del midollo osseo, neutropenia con agranulocitosi, pancitopenia, eosinofilia<br>Emoconcentrazione nel contesto della deplezione di fluidi. |
| Patologie del sistema nervoso          | Cefalea, capogiri | Vertigini, parestesia, tremore, disordini dell'equilibrio, sensazione di bruciore, disgeusia ageusia.   |            | Ischemia cerebrale quale ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità psicomotorie, parosmia                            |
| Patologie                              |                   | Disturbi della  |            | Xantopsia,   |

|   |  |   |  |   |
|---|--|---|--|---|
| dell'occhio   |  | vista inclusa<br>visione offuscata,<br>congiuntivite  |  | lacrimazione<br>diminuita dovuta<br>a idroclorotiazide  |
| Patologie<br>dell'orecchio<br>e<br>del labirinto              |  | Tinnito   |  | Danni all'udito   |
| Patologie<br>respiratorie,<br>toraciche<br>e<br>mediastiniche | Tosse secca non<br>produttiva,<br>bronchite. | Sinusite, dispnea,<br>congestione<br>nasale   |  | Broncospasmo<br>con<br>aggravamento<br>dell'asma<br><br>Alveolite<br>allergica, edema<br>polmonare non<br>cardiogeno<br>dovuto a<br>idroclorotiazide  |
| Patologie<br>gastrointestinali                                |  | Infiammazione<br>gastrointestinale,<br>disturbi della<br>digestione,<br>disturbi<br>addominali,<br>dispepsia,<br>gastrite, nausea,<br>stipsi.<br><br>Gengivite dovuta<br>a idroclorotiazide   | Vomito,<br>stomatite aftosa,<br>glossite, diarrea,<br>dolore nella parte<br>alta dell'addome,<br>secchezza delle<br>fauci. | Pancreatite (con<br>gli ACE inibitori<br>sono stati<br>riportati molto<br>eccezionalmente<br>casi ad esito<br>fatale), aumento<br>degli enzimi<br>pancreatici,<br>epatici,<br>angioedema del<br>piccolo intestino.<br><br>Scialoadenite<br>dovuta a<br>idroclorotiazide |
| Patologie renali e<br>urinarie                                |  | Danno renale<br>quale<br>insufficienza<br>renale acuta,<br>aumento della<br>produzione di<br>urine, aumento<br>dell'azotemia,<br>aumento della<br>creatininemia   |  | peggioramento di<br>proteinuria<br>preesistente<br><br>Nefrite<br>interstiziale<br>dovuta a<br>idroclorotiazide   |
| Patologie della<br>cute e del tessuto<br>sottocutaneo         |  | Angioedema: in<br>casi veramente<br>eccezionali,<br>l'ostruzione delle<br>vie aeree dovuta<br>all'angioedema<br>può avere esito<br>fatale;<br>dermatite<br>psoriasiforme,<br>iperidrosi, rash,<br>in particolare<br>maculo-papulare,<br>prurito, alopecia |  | Necrolisi<br>epidermica<br>tossica, sindrome<br>di Stevens-<br>Johnson, eritema<br>multiforme,<br>pemfigo,<br>aggravamento<br>della psoriasi,<br>dermatite<br>esfoliativa,<br>reazioni di<br>fotosensibilizzazi<br>one, onicolisi,                                      |

|   |  |   |  |  |
|---|--|---|--|--|
|   |  |   |  | <p>esantema o<br/> enanema o<br/> pemfigoide o<br/> lichenoidi,<br/> orticaria</p> <p>Lupus<br/> eritematoso<br/> sistemico dovuto<br/> a idroclorotiazide</p> |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo         |  | Mialgia   |  | <p>Artralgia, spasmi muscolari</p> <p>Debolezza muscolare, rigidità muscoloscheletrica, tetania dovuta a idroclorotiazide</p>                                  |
| Alterazioni del metabolismo e della nutrizione                            | Inadeguato controllo del diabete mellito, diminuita tolleranza al glucosio, aumento della glicemia, aumento dell'uricemia, aggravamento della gotta, aumento del colesterolo e/o dei trigliceridi nel sangue dovuti a idroclorotiazide | <p>Anoressia, diminuzione dell'appetito</p> <p>Diminuzione della kaliemia, sete dovuti a idroclorotiazide</p> | Aumento della kaliemia dovuta a ramipril | <p>Diminuzione della sodiemia</p> <p>Glicosuria, alcalosi metabolica, ipocloremia, ipomagnesemia, ipercalcemia, disidratazione dovuta a idroclorotiazide</p>   |
| Patologie vascolari   |  | Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope, vampate  |  | Trombosi nel contesto di una grave deplezione di fluidi, stenosi vascolare, ipoperfusione, fenomeno di Raynaud, vasculite                                      |
| Patologie sistemiche e alterazioni relative alla sede di somministrazione | Affaticamento, astenia   | Dolore al petto, piressia   |  |  |
| Disturbi del sistema immunitario  |  |   |  | Reazioni anafilattiche o anafilattoidi a ramipril oppure reazioni anafilattiche a  |

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
|   |  |  |  | idrocloreotiazide, aumento degli anticorpi antinucleo                 |
| Patologie epatobiliari                                |  | epatite colestatica o citolitica (l'esito fatale è stato molto eccezionale), aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata<br><br>Calcoli della colecisti dovuti a idrocloreotiazide |  | Insufficienza epatica acuta, ittero colestatico, danno epatocellulare |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella |  | Impotenza erettile transitoria   |  | Diminuzione della libido, ginecomastia                                |
| Disturbi psichiatrici                                 |  | Umore depresso, apatia, ansietà, nervosismo, disturbi del sonno inclusa sonnolenza   |  | Stato confusionale, irrequietezza, disturbi dell'attenzione           |

#### 4.9 Sovradosaggio

I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere vasodilatazione periferica eccessiva (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, alterazione degli elettroliti, scompenso renale, aritmia cardiaca, alterazioni della coscienza incluso coma, convulsioni cerebrali, paresi, e ileo paralitico.

In pazienti predisposti (ad esempio iperplasia prostatica) il sovradosaggio di idrocloreotiazide può indurre ritenzione urinaria acuta.

I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le principali misure suggerite includono detossificazione (lavaggio gastrico, somministrazione di adsorbenti) e misure per ripristinare la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di agonisti alfa 1 adrenergici o angiotensina II (angiotensinamide). Ramiprilato, il metabolita attivo di ramipril, è scarsamente rimosso dalla circolazione generale con l'emo-dialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ramipril e diuretici; codice A.T.C.: C09BA05

#### Meccanismo d'azione.

#### Ramipril

Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione della angiotensina; chininasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, determina la conversione della angiotensina I nella sostanza ad attività vasocostrittrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatatore bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano a vasodilatazione.

Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, il ramiprilato causa una riduzione nella secrezione dell'aldosterone. La risposta media agli ACE inibitori dei pazienti neri (Afro-Caraibici) ipertesi (di solito questa popolazione di ipertesi ha un basso livello di renina) è più bassa rispetto a quella dei pazienti non neri.

### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. L'idroclorotiazide inibisce il riassorbimento di sodio e cloro nel tubulo distale. L'aumentata escrezione renale di questi ioni è accompagnata da un aumento della produzione di urina (dovuta al legame osmotico di acqua). L'escrezione di potassio e magnesio è aumentata, l'escrezione di acido urico è diminuita. Possibili meccanismi dell'azione antipertensiva di idroclorotiazide potrebbero essere: la modifica del bilancio del sodio, la riduzione dell'acqua extracellulare e del volume plasmatico, la modifica delle resistenze vascolari renali come pure una ridotta risposta a noradrenalina e angiotensina II.

### Effetti farmacodinamici.

#### Ramipril

La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. Generalmente non subiscono notevoli modifiche né il flusso plasmatico renale, né l'indice di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa sia in posizione eretta sia in posizione supina, senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca.

Dopo una singola dose orale, nella maggior parte dei pazienti l'azione antipertensiva si manifesta dopo 1-2 ore dall'assunzione, raggiunge il massimo effetto dopo 3-6 ore e si protrae per almeno 24 ore.

L'effetto antipertensivo massimo del trattamento continuo con ramipril si ottiene generalmente dopo 3-4 settimane.

È stato dimostrato che l'effetto antipertensivo si mantiene per terapie protratte fino a 2 anni.

L'interruzione brusca della terapia non provoca un aumento rapido di rimbalzo della pressione arteriosa.

#### Idroclorotiazide

Con idroclorotiazide, l'inizio della diuresi avviene in 2 ore, e il picco dell'effetto si verifica a circa 4 ore, mentre l'azione perdura per circa 6-12 ore.

L'inizio dell'effetto antipertensivo si verifica dopo 3-4 giorni e può durare fino a una settimana dopo l'interruzione della terapia.

L'effetto di diminuzione della pressione arteriosa è accompagnato da un lieve aumento della frazione di filtrazione, delle resistenze vascolari renali e dell'attività reninica plasmatica.

#### Somministrazione concomitante di ramipril-idroclorotiazide

Negli studi clinici, l'associazione ha portato una maggior riduzione della pressione arteriosa rispetto a ciascuno dei due prodotti somministrato da solo. Presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di ramipril con idroclorotiazide tende a compensare la perdita di potassio associata con questi diuretici. L'associazione di un ACE-inibitore con un diuretico tiazidico produce un effetto sinergico e diminuisce anche il rischio di ipokaliemia provocato dal diuretico da solo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Farmacocinetica e Metabolismo

#### Ramipril

##### Assorbimento

Dopo somministrazione orale ramipril è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale; il picco della concentrazione plasmatica di ramipril viene raggiunto entro un'ora. Sulla base del recupero

urinario, l'assorbimento è pari ad almeno il 56% e non è influenzato in modo significativo dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità del metabolita attivo ramiprilato, dopo somministrazione orale di 2,5 mg e 5 mg di ramipril, è del 45%.

Le concentrazioni plasmatiche di picco del ramiprilato, unico metabolita attivo di ramipril, vengono raggiunte 2-4 ore dopo l'assunzione di ramipril. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato allo stato stazionario dopo somministrazione una volta al giorno delle consuete dosi giornaliere di ramipril vengono raggiunte entro il quarto giorno di trattamento circa.

#### Distribuzione

Il legame di ramipril con le proteine sieriche è di circa il 73% e quello del ramiprilato è di circa il 56%.

#### Metabolismo

Ramipril è quasi completamente metabolizzato a ramiprilato ed a estere della dichetopiperazina, a forma acida della dichetopiperazina e a glucuronidi del ramipril e del ramiprilato.

#### Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti è principalmente per via renale. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. A causa del suo potente e saturabile legame all'ACE e della lenta dissociazione dall'enzima, il ramiprilato mostra una fase terminale di eliminazione prolungata a concentrazioni plasmatiche molto basse.

Dopo somministrazione di dosi multiple giornaliere di ramipril, l'emivita effettiva delle concentrazioni del ramiprilato è stata di 13-17 ore per le dosi da 5-10 mg e più lunga per le dosi più basse da 1,25-2,5 mg. Questa differenza è legata alla capacità saturabile dell'enzima di legare il ramiprilato. Una singola dose orale di ramipril ha prodotto un livello non rilevabile di ramipril e del relativo metabolita nel latte materno. Tuttavia l'effetto della somministrazione di dosi multiple non è noto.

Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2)

L'escrezione renale di ramiprilato è ridotta nei pazienti con insufficienza renale e la clearance renale del ramiprilato è proporzionale alla clearance della creatinina. Ciò determina concentrazioni plasmatiche elevate di ramiprilato che si riducono più lentamente rispetto a quanto avviene nei pazienti con una normale funzione renale.

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

In pazienti con funzione epatica alterata, la metabolizzazione del ramipril a ramiprilato è ritardata, a causa della diminuzione dell'attività delle esterasi epatiche; in questi pazienti i livelli plasmatici del ramipril risultano aumentati. Le concentrazioni di picco del ramiprilato in questi pazienti, tuttavia, non sono differenti da quelle osservate nei soggetti con funzione epatica normale.

#### Idroclorotiazide

##### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale circa il 70% di idroclorotiazide è assorbito dal tratto gastrointestinale. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide è raggiunto entro 1,5 – 5 ore.

##### Distribuzione

Il legame di idroclorotiazide alle proteine plasmatiche è del 40%.

##### Metabolismo

Idroclorotiazide ha un metabolismo epatico trascurabile.

##### Eliminazione

Idroclorotiazide è eliminata quasi completamente (>95%) in forma immodificata per via renale: fra il 50 e il 70% di una singola dose orale è eliminato entro 24 ore. L'emivita di eliminazione è 5-6 ore.

Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2)

L'escrezione renale di idroclorotiazide è ridotta nei pazienti con insufficienza renale e la clearance renale di idroclorotiazide è proporzionale alla clearance della creatinina. Ciò determina concentrazioni plasmatiche elevate di idroclorotiazide che si riducono più lentamente rispetto ai pazienti con una normale funzione renale.

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

In pazienti con cirrosi epatica la farmacocinetica di idroclorotiazide non è modificata significativamente. La farmacocinetica di idroclorotiazide non è stata studiata in pazienti con scompenso cardiaco.

#### Ramipril e idroclorotiazide

La somministrazione concomitante di ramipril e idroclorotiazide non modifica la loro biodisponibilità. Il prodotto di associazione può essere considerato bioequivalente ai prodotti contenenti i componenti singoli.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nei ratti e nei topi l'associazione di ramipril e idroclorotiazide non ha prodotto tossicità acuta fino a 10.000 mg/kg. Studi di somministrazione di dosi ripetute condotti in ratti e scimmie hanno rivelato solo alterazioni nel bilancio degli elettroliti.

Non sono stati condotti studi di mutagenicità e carcinogenicità con l'associazione poiché gli studi con i componenti singoli non hanno mostrato rischi.

Studi sulla riproduzione in ratti e conigli hanno mostrato che l'associazione è leggermente più tossica di ciascuno dei singoli componenti ma nessuno studio ha mostrato un effetto teratogeno dell'associazione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.2 Incompatibilità**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.3 Periodo di validità**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

Nome e indirizzo

Tel

Fax

e-mail

#### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[Completare con i dati nazionali]

## **ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TRITAZIDE e nomi associati [Vedere Allegato 1] 2,5 mg/12,5 mg compresse

TRITAZIDE e nomi associati [Vedere Allegato 1] 5 mg/12,5 mg compresse

TRITAZIDE e nomi associati [Vedere Allegato 1] 5 mg/25 mg compresse

[Vedere Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

ramipril/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

[Completare con i dati nazionali]

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

[Completare con i dati nazionali]

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresa

[Completare con i dati nazionali]

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE  
NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

Nome e indirizzo

Tel

Fax

e-mail

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

[Completare con i dati nazionali]

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

[Completare con i dati nazionali]

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TRITAZIDE e nomi associati [Vedere Allegato 1] 2,5 mg/12,5 mg compresse  
TRITAZIDE e nomi associati [Vedere Allegato 1] 5 mg/12,5 mg compresse  
TRITAZIDE e nomi associati [Vedere Allegato 1] 5 mg/25 mg compresse

[Vedere Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

ramipril/idroclorotiazide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

Nome

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

TRITAZIDE e nomi associati (Vedere Allegato 1) 2,5 mg/12,5 mg compresse  
TRITAZIDE e nomi associati (Vedere Allegato 1) 5 mg/12,5 mg compresse  
TRITAZIDE e nomi associati (Vedere Allegato 1) 5 mg/25 mg compresse

[Vedere Allegato 1 – Completare con i dati nazionali]

Ramipril/Idroclorotiazide

### **Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di assumere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe averne bisogno per leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è TRITAZIDE e a che cosa serve
2. Prima di prendere TRITAZIDE
3. Come prendere TRITAZIDE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TRITAZIDE
6. Altre informazioni

## **1. CHE COS'È TRITAZIDE E A CHE COSA SERVE**

TRITAZIDE è una associazione di due medicinali chiamati ramipril e idroclorotiazide.

Ramipril appartiene a un gruppo di farmaci chiamati "ACE inibitori" (Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina). Esso agisce:

- Diminuendo la produzione, da parte del corpo, di sostanze che possono causare un aumento della pressione sanguigna
- Rilassando e allargando i suoi vasi sanguigni
- Facilitando il suo cuore nel pompare il sangue in circolo nel corpo

Idroclorotiazide appartiene a un gruppo di farmaci chiamati "diuretici tiazidici" o diuretici orali. Esso agisce aumentando la quantità di acqua (urina) che viene prodotta. Questo abbassa la pressione sanguigna.

TRITAZIDE è usato per trattare la pressione alta del sangue (ipertensione). I due principi attivi agiscono insieme per abbassare la pressione sanguigna. Essi vengono usati in associazione quando il trattamento con un componente da solo non funziona.

## **2. PRIMA DI PRENDERE TRITAZIDE**

### **Non prenda TRITAZIDE:**

- Se è allergico (ipersensibile) al ramipril, ad idroclorotiazide o a uno qualsiasi degli eccipienti di TRITAZIDE (vedere paragrafo 6)
- Se è allergico (ipersensibile) a farmaci simili a TRITAZIDE (altri ACE inibitori o medicinali derivati della sulfonamide)

Segni di una reazione allergica possono essere eruzioni cutanee, difficoltà ad inghiottire o a respirare, gonfiore alle labbra, alla faccia, alla gola o alla lingua

- Se ha avuto una reazione allergica grave chiamata “angioedema”. Questi segni includono prurito, eruzione cutanea (orticaria), macchie rosse sulle mani, sui piedi e in gola, gonfiore della gola e della lingua, gonfiore attorno agli occhi e delle labbra, difficoltà nel respirare e ad inghiottire
- Se è in dialisi o sta subendo qualche altro tipo di filtrazione del sangue. A seconda del macchinario che viene utilizzato, TRITAZIDE può non essere adatto per lei
- Se ha gravi problemi di fegato
- Se ha livelli anormali di sali (calcio, potassio, sodio) nel sangue
- Se ha problemi renali dovuti a insufficiente apporto di sangue al rene (stenosi dell’arteria renale).
- Durante gli **ultimi 6 mesi di gravidanza** (vedere il paragrafo sotto “Gravidanza e allattamento”)
- Se sta allattando (vedere paragrafo sotto “Gravidanza e allattamento”)

Non prenda TRITAZIDE se si verifica una delle condizioni sopra descritte. Se non è sicuro, chiedi al medico prima di assumere TRITAZIDE.

### **Faccia particolare attenzione con TRITAZIDE**

Controlli con il medico o farmacista prima di prendere il medicinale:

- Se ha problemi di cuore, fegato o reni
- Se ha perso molti sali o fluidi corporei (a causa di uno stato di malessere quale vomito, diarrea, sudorazione eccessiva, o in seguito ad una dieta povera di sale, o per l’assunzione di diuretici orali per un lungo periodo di tempo o avendo subito una dialisi)
- Se sta per sottoporsi ad un trattamento per ridurre l’allergia alle punture delle api o delle vespe (desensibilizzazione)
- Se sta per subire un’anestesia che può essere somministrata per un intervento chirurgico o un intervento ai denti. Potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con TRITAZIDE il giorno prima, chiedi consiglio al medico
- Se ha un elevato quantitativo di potassio nel sangue (evidenziato da un esame del sangue)
- Se ha una patologia del collagene vascolare come sclerodermia o lupus eritematoso sistemico
- Deve informare il medico se pensa di essere incinta (o di poterlo diventare). TRITAZIDE non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza e può causare gravi danni al bambino dopo i primi tre mesi di gravidanza (vedere paragrafo “Gravidanza e allattamento”).

### **Bambini**

TRITAZIDE non è raccomandato per i bambini e i ragazzi al di sotto dei 18 anni perchè questo medicinale non è mai stato utilizzato in questa fascia di età.

Se si verifica una delle condizioni sopra descritte o non è sicuro, chiedi al medico prima di assumere TRITAZIDE.

### **Assunzione di TRITAZIDE con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica (inclusi i medicinali a base di piante medicinali). Questo perché TRITAZIDE può influenzare il meccanismo d’azione di alcuni altri medicinali. Inoltre alcuni medicinali possono influenzare il meccanismo d’azione di TRITAZIDE.

Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali. Tali medicinali possono interferire con TRITAZIDE alterandone l’azione:

- Medicinali utilizzati per alleviare dolori ed infiammazioni (ad es. Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) come ibuprofene, indometacina, aspirina)
- Medicinali utilizzati per il trattamento della pressione bassa, dello shock, dell’insufficienza cardiaca, dell’asma o delle allergie come efedrina, noradrenalina o adrenalina. Il medico dovrà controllare la sua pressione sanguigna.

Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali. Tali medicinali, se assunti con TRITAZIDE, possono aumentare la probabilità che si verifichino effetti indesiderati:

- Medicinali utilizzati per alleviare dolori ed infiammazioni (ad es. Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) come ibuprofene, indometacina, aspirina)

- Medicinali che possono abbassare la quantità di potassio nel sangue. Questi includono medicinali per la stipsi, diuretici, amfotericina B (usata nelle infezioni da funghi) e ormone adrenocorticotropo (usato per verificare se le sue ghiandole surrenali funzionano correttamente)
- Medicinali per la cura del cancro (chemioterapia)
- Medicinali per problemi di cuore, inclusi i problemi del battito cardiaco
- Medicinali per evitare il rigetto di organi dopo il trapianto come ad esempio la ciclosporina
- Diuretici come la furosemide
- Medicinali che possono aumentare il quantitativo di potassio nel sangue come lo spironolattone, il triamterene, l'amiloride, i sali di potassio e l'eparina (usata per rendere il sangue più fluido)
- Medicinali steroidei per il trattamento delle infiammazioni come il prednisolone
- Integratori di calcio
- Allopurinolo (usato per abbassare il contenuto di acido urico nel sangue)
- Procainamide (per i problemi di battito cardiaco)
- Colestiramina (per ridurre la quantità di grassi nel sangue)
- Carbamazepina ( per il trattamento dell'epilessia).

Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali. Il meccanismo d'azione di questi medicinali può essere influenzato da TRITAZIDE:

- Farmaci per il diabete come gli ipoglicemizzanti orali e l'insulina. TRITAZIDE può abbassare il quantitativo di zuccheri nel sangue. Controlli attentamente il livello degli zuccheri nel sangue quando assume TRITAZIDE.
- Litio (per problemi psichiatrici). TRITAZIDE può aumentare il quantitativo di litio nel sangue. Il livello di litio nel suo sangue deve essere controllato attentamente dal medico.
- Farmaci miorilassanti
- Chinina (per il trattamento della malaria)
- Farmaci che contengono iodio, questi possono essere usati in ospedale prima di un esame ai raggi X o a scansione
- Penicillina (per il trattamento delle infezioni)
- Farmaci che rendono fluido il sangue da assumere per via orale (anticoagulanti orali) come warfarin.

Se si verifica una delle condizioni sopra descritte (o non è sicuro), chiedi al medico prima di assumere TRITAZIDE.

### **Controlli**

Informi il medico o farmacista prima di assumere questo medicinale.

- Se sta facendo un controllo per la funzionalità della paratiroide. TRITAZIDE potrebbe alterare i risultati del controllo
- Se è uno sportivo che deve effettuare un controllo antidoping. TRITAZIDE potrebbe dare un risultato positivo.

### **Assunzione di TRITAZIDE con cibi e alcool**

- Bere bevande alcoliche insieme a TRITAZIDE può provocare sensazione di vertigini o di stordimento. Se vuole sapere quanto alcool bere quando sta prendendo TRITAZIDE ne discuta con il medico. Infatti l'alcool aumenta gli effetti dei farmaci per la pressione.
- L'assunzione di TRITAZIDE può avvenire insieme o lontano dai pasti.

### **Gravidanza e allattamento**

Deve informare il medico se pensa di essere incinta (o di poterlo diventare).

Non deve prendere TRITAZIDE nelle prime 12 settimane di gravidanza e non deve assolutamente assumerlo dopo la 13a settimana perché il suo utilizzo potrebbe essere dannoso per il bambino.

Se rimane incinta durante la terapia con TRITAZIDE, informi immediatamente il medico. Prima della pianificazione di una gravidanza deve essere effettuato il passaggio ad un altro farmaco.

Non deve prendere TRITAZIDE se sta allattando.

Chiedi al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Potrebbe avere sensazione di vertigini, mentre assume TRITAZIDE. Questo è più probabile quando ha appena iniziato ad assumere TRITAZIDE o ha appena aumentato la dose. Se ciò dovesse accadere, non guidi o usi strumenti o macchinari.

### **3. COME PRENDERE TRITAZIDE**

Prenda sempre TRITAZIDE seguendo esattamente le istruzioni del medico. Deve chiedere il parere del medico o del farmacista se non è sicuro.

#### **Prendendo questo medicinale**

- Prenda il farmaco per bocca nello stesso momento della giornata, ogni giorno, solitamente al mattino.
- Inghiotta le compresse intere con un liquido.
- Non rompa le compresse e non le mastichi.

#### **Quanto ne deve prendere**

##### *Trattamento della pressione alta*

Il medico aggiusterà il quantitativo che lei assume finché la sua pressione sanguigna sarà sotto controllo.

##### *Anziani*

Il medico ridurrà la dose iniziale e adeguerà il trattamento più lentamente.

#### **Se prende più TRITAZIDE di quanto deve**

Informi il medico o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Non guidi per andare all'ospedale, si faccia accompagnare da qualcuno o chiami un'ambulanza. Porti con sé la scatola del medicinale. Questo perché il medico deve sapere che cosa ha assunto.

#### **Se dimentica di prendere TRITAZIDE**

- Se dimentica una dose, assuma la sua dose normale, quando è il momento.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, TRITAZIDE può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Smetta di prendere TRITAZIDE e si rivolga immediatamente al medico se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato grave – potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente:**

- Gonfiore del volto, delle labbra o della gola tale da rendere difficoltoso deglutire o respirare, così come prurito o eruzione cutanea. Questo potrebbe essere segno di una reazione allergica grave a TRITAZIDE.
- Reazioni cutanee gravi che includono eruzione cutanea, ulcere in bocca, peggioramento di una patologia cutanea pre-esistente, arrossamenti, formazione di vesciche e desquamazione della pelle (come Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica o eritema multiforme).

#### **Informi il suo medico immediatamente se Lei manifesta:**

- Accelerazione del battito cardiaco, battito cardiaco irregolare o rinforzato (palpitazioni), dolore al petto, sensazione di oppressione al petto, o problemi più gravi che includono attacco cardiaco e ictus

- Respiro corto, tosse, febbre che perdura da 2 a 3 giorni e minor sensazione di fame. Questi possono essere segni di problemi polmonari, compresa l'infezione
- Formazione più facile di lividi, sanguinamento prolungato più del normale, qualsiasi segno di sanguinamento (ad es. sanguinamento delle gengive) macchie viola sulla pelle o la facilitata insorgenza di infezioni, irritazioni della gola e febbre, sensazione di stanchezza, debolezza, capogiri o colorito pallido. Questi possono essere segni di problemi circolatori o del midollo osseo.
- Dolore gastrico grave che può estendersi fino alla schiena. Questo può essere un segno di pancreatite (infiammazione del pancreas)
- Febbre, brividi, stanchezza, perdita dell'appetito, dolore allo stomaco, sensazione di malessere, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero). Questi possono essere segni di problemi al fegato come l'epatite (infiammazione del fegato) o danno al fegato.

**Altri effetti indesiderati includono:**

**Informi il medico se una delle condizioni di seguito descritte diventa grave o permane per un tempo più lungo di qualche giorno.**

**Comuni** (interessano meno di 1 paziente ogni 10 pazienti in terapia)

- Mal di testa o sensazione di debolezza o stanchezza
- Sensazione di vertigini. Questo è più probabile che accada quando la terapia con TRITAZIDE è appena iniziata o ha appena incrementato la dose
- Tosse secca stizzosa o bronchite
- Gli esami del sangue mostrano un livello di zuccheri più elevato del normale. Se ha il diabete, questo potrebbe peggiorare
- Gli esami del sangue mostrano un livello di acido urico o di grassi più elevato del normale
- Articolazioni dolorose, arrossate e gonfie

**Non comuni** (interessano meno di 1 paziente ogni 100 pazienti in terapia)

- Eruzione cutanea con o senza rigonfiamenti
- Vampate, debolezza, ipotensione (pressione sanguigna insolitamente bassa), specialmente quando si è in piedi o ci si alza rapidamente
- Problemi di equilibrio (vertigini)
- Prurito e sensazioni insolite alla pelle come intorpidimento, formicolio, sensazione di punture o di sfregamento (parestesia)
- Perdita o cambiamento del gusto
- Problemi di sonno
- Umore depresso, ansia, maggiore nervosismo rispetto al solito o irritabilità
- Naso chiuso, infiammazione dei seni nasali (sinusite), fiato corto
- Infiammazione delle gengive (gengiviti), gonfiore della bocca
- Occhi arrossati, gonfi o acquosi o con prurito
- Tintinnio nell'orecchio
- Visione confusa
- Perdita di capelli
- Dolore al petto
- Dolore muscolare
- Stipsi, dolore allo stomaco o intestino
- Indigestione o sensazione di malessere
- Aumento della quantità di urina durante la giornata
- Maggiore sudorazione o sensazione di sete rispetto al solito
- Perdita o diminuzione dell'appetito (anoressia), minor sensazione di fame
- Battito cardiaco accelerato o irregolare
- Braccia e gambe gonfie. Questo può essere il segno che il suo corpo sta trattenendo più acqua del solito
- Febbre
- Impotenza nel maschio

- Diminuzione nel numero dei globuli rossi, bianchi e delle piastrine del sangue o della concentrazione dell'emoglobina, evidenziato da esami del sangue
- Alterazioni nella funzionalità di fegato, pancreas o reni evidenziate da analisi del sangue.
- Gli esami del sangue mostrano un livello di potassio inferiore al normale.

**Molto Rari** (interessano meno di 1 paziente ogni 10.000 pazienti in terapia)

- Sensazione di malessere, che provoca diarrea o bruciore di stomaco
- Lingua gonfia ed arrossata o secchezza della bocca
- Gli esami del sangue mostrano un livello di potassio più elevato del normale.

**Altri effetti indesiderati riscontrati:**

Informi il medico se una delle condizioni di seguito descritte diventa grave o permane per un tempo più lungo di qualche giorno.

- Difficoltà di concentrazione, sensazione di agitazione o confusione
- Dita delle mani e dei piedi che cambiano colore quando si raffreddano e che formicolano e fanno male quando vengono riscaldate (fenomeno di Raynaud)
- Aumento del volume del seno negli uomini
- Coaguli nel sangue
- Disturbi dell'udito
- Occhi meno umidi del normale
- Gli oggetti appaiono di colore giallo
- Disidratazione
- Gonfiore, dolore e pallore delle guance (infiammazione di una ghiandola salivare)
- Gonfiore all'intestino chiamato "angioedema intestinale" che si presenta con sintomi come dolore addominale, vomito e diarrea
- Maggiore sensibilizzazione al sole
- Grave sfaldamento o desquamazione della pelle, prurito, eruzione cutanea o altre reazioni della pelle come arrossamenti della faccia o della fronte
- Eruzione cutanea o lividi
- Macchie sulla pelle ed estremità fredde
- Problemi alle unghie (come perdita o separazione dell'unghia dalla sua sede)
- Rigidità muscoloscheletrica o incapacità di muovere la mandibola (tetano)
- Debolezza o crampi muscolari
- Riduzione del desiderio sessuale nell'uomo e nella donna
- Presenza di sangue nelle urine. Questo potrebbe essere un segno di un problema renale (nefrite interstiziale)
- Maggiore quantità di zucchero nelle urine rispetto al normale
- Aumento nel numero di alcune cellule bianche nel sangue (eosinofilia) riscontrato durante gli esami del sangue
- Numero troppo basso di cellule del sangue evidenziato da esami del sangue (pancitopenia)
- Modifica del livello di sali come sodio, calcio, magnesio e cloro nel sangue evidenziata da esami del sangue
- Reazioni rallentate o alterate
- Modifica nella percezione degli odori
- Difficoltà respiratorie o peggioramento dell'asma.

Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

**5. COME CONSERVARE TRITAZIDE**

[Da completare con i dati nazionali]

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene TRITAZIDE

[Da completare con i dati nazionali]

### Descrizione dell'aspetto di TRITAZIDE e contenuto della confezione

Compresse

[Da completare con i dati nazionali]

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato 1 – da completare con i dati nazionali]

Nome e indirizzo

Tel

Fax

e-mail

### Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri della EEA con le seguenti denominazioni:

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

Belgio:

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

Cipro:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Repubblica Ceca:

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

Danimarca:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

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

Germania:

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

Grecia:

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

Ungheria:

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 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

Lussemburgo:

Tritazide 5/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Olanda:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

Polonia:

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

Portogallo:

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

Romania:

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

Repubblica Slovacca:

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

Slovenia:

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

Svezia:

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

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}**

Questo foglio illustrativo non contiene tutte le informazioni sul medicinale. Se ha ulteriori domande o non è sicuro di qualcosa, chieda al medico o al farmacista.