

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b><u>Estado Membro EU/EEA</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Austria	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Austria	Tritace 1,25 mg - Tabletten Tritace 2,5 mg – Tabletten Tritace 5 mg – Tabletten Tritace 10 mg - Tabletten	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	HYPREN	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Cápsula	Oral
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	HYPREN	10 mg	Comprimido	Oral
Bélgica	SANOFI-AVENTIS BELGIUM Culliganlaan 1C 1831 Diegem Bélgica	Tritace 1,25 mg, comprimés Tritace 2,5 mg, comprimés Tritace 5 mg, comprimés Tritace 10 mg, comprimés	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Bélgica	Aventis Pharma S.A. Boulevard de la Plaine, 9 B-1050 Bruxelles	Tazko 5mg, comprimés à libération prolongée	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Oral
Bélgica	Aventis Pharma S.A. Boulevard de la Plaine, 9 B-1050 Bruxelles	Tazko 2,5mg, comprimés à libération prolongée	2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Oral
Bélgica	SANOFI-AVENTIS BELGIUM Culliganlaan 1C 1831 Diegem Bélgica	Tritace 10	10 mg	Cápsula	Oral

<b><u>Estado Membro EU/EEA</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelas Bélgica	Ramace 1,25 mg Ramace 2,5 mg Ramace 5 mg	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Comprimido	Oral
Bulgária	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulgária	Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Chipre	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Chipre	Triatec	2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
República Checa	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 República Checa	Tritace 1,25 Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
República Checa	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Höchst 65926 Frankfurt am Main Alemanha	RAMIPRIL WINTHROP	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Cápsula	Oral
Dinamarca	SANOFI-AVENTIS DENMARK A/S Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Dinamarca	Triatec	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Comprimido	Oral
Dinamarca	SANOFI-AVENTIS DENMARK A/S Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Dinamarca	Triatec	10 mg	Cápsula, dura	Oral
Estónia	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ	Cardace	5 mg 10 mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estónia				
Estónia	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main Alemanha	Cardace	2,5 mg	Comprimido	Oral
Finlândia	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finlândia	Cardace	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Finlândia	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finlândia	Cardace	10 mg	Cápsula	Oral
Finlândia	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finlândia	Ramipril medgenerics 1.25 mg tabletti Ramipril medgenerics 2.5 mg tabletti Ramipril medgenerics 5 mg tabletti Ramipril medgenerics 10 mg tabletti	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
França	SANOFI-AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris França	Triatec 1.25 mg comprime Triatec 2.5 mg comprime sécable Triatec 5 mg comprime sécable Triatec 10 mg comprime sécable Triateckit, comprime sécable Ramikit, comprime sécable	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg 2.5 mg / 5 mg / 10 mg 2.5 mg /5 mg/ 10mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Triatec faible 1,25 mg, gélule Triatec 2.5 mg, gélule Triatec 5 mg, gélule	1.25 mg 2.5 mg 5 mg	Cápsula	Oral
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland F-75014 Paris France	RAMIPRIL WINTHROP 1.25 MG RAMIPRIL WINTHROP 2.5 MG, COMPRIME SECABLE RAMIPRIL WINTHROP 5 MG, COMPRIME SECABLE RAMIPRIL WINTHROP 10 MG, COMPRIME SECABLE	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Alemanha	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main Alemanha	Delix 2,5 mg Tabletten Delix 5 mg Tabletten Delix protect 10 mg Tabletten Delix HOPE 10 mg Tabletten Delix HOPE startset Delix protect startset	2.5 mg 5 mg 10 mg 10 mg 2.5 mg/ 5mg /10mg 2.5 mg/ 5mg /10mg	Comprimido	Oral
Alemanha	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main Alemanha	Ramipril protect 2,5 mg Tabletten Ramipril protect 5 mg Tabletten Ramipril protect 10 mg Tabletten Ramipril protect startset	2.5 mg 5 mg 10 mg 2.5 mg/ 5mg /10mg	Comprimido	Oral
Alemanha	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Alemanha	Ramilich 2.5 mg Tabletten Ramilich 5 mg Tabletten Ramilich 10 mg Tabletten Ramilich startset	2.5 mg 5 mg 10 mg 2.5 mg/ 5mg /10mg	Comprimido	Oral
Alemanha	WINTHROP ARZNEIMITTEL	RamiWin 2,5 mg Tabletten	2.5 mg	Comprimido	Oral

<b><u>Estado Membro EU/EEA</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
	GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Alemanha	RamiWin 5 mg Tabletten RamiWin 10 mg Tabletten	5 mg 10 mg		
Alemanha	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH 65926 Frankfurt am Main Alemanha	Delix 1,25 mg Tabletten	1.25 mg	Comprimido	Oral
Alemanha	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH 65926 Frankfurt am Main Alemanha	Delix 1,25 mg Kapseln Delix P 2,5 mg Kapseln Delix P 5 mg Kapseln Delix P 10 mg Kapseln	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Cápsula, dura	Oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Alemanha	Vesdil 1,25 mg Kapseln Vesdil 2,5 mg kapseln Vesdil 5 mg Kapseln	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Cápsula, dura	Oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Alemanha	Vesdil 1,25 mg Tabletten Vesdil 2,5 mg Tabletten Vesdil N 2,5 mg Tabletten Vedil 5 mg Tabletten Vesdil N 5 mg Tabletten Vesdil protect 10 mg Tabletten	1,25 mg 2,5 mg 2,5 mg 5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Grécia	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Av. - Building A 176-74 Kallithea Grécia	Triatec	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Hungria	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Hungria	Tritace mite 1.25 mg tablet Tritace 2.5 mg tablet Tritace 5 mg tablet Tritace 10 mg tablet	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Hungria	SANOFI-AVENTIS PRIVATE	Ramipril prevent 1.25 mg tablet	1.25 mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Hungria	Ramipril prevent 2.5 mg tablet Ramipril prevent 5 mg tablet Ramipril prevent 10 mg tablet	2.5 mg 5 mg 10 mg		
Hungria	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Hungria	Ramipril - Zentiva 1.25mg Ramipril - Zentiva 2.5mg Ramipril - Zentiva 5mg Ramipril - Zentiva 10mg	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Islândia	-				
Irlanda	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24, Irlanda	Tritace 1.25mg tablets Tritace 2.5mg tablets Tritace 5mg tablets Tritace 10mg tablets	1.25mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Irlanda	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Tritace 1.25mg capsules Tritace 2.5mg capsules Tritace 5mg capsules Tritace 10mg capsules	1.25 mg 2.5 mg 5. mg 10 mg	Cápsula	Oral
Irlanda	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Loavel 1.25mg Loavel 2.5mg Loavel 5mg Loavel 10mg	1.25mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Irlanda	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Loavel 1.25mg capsules Loavel 2.5mg capsules Loavel 5mg capsules Loavel 10mg capsules	1.25 mg 2.5 mg 5. mg 10 mg	Cápsula	Oral
Irlanda	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Ramipril 1.25mg tablets Ramipril 2.5mg tablets Ramipril 5mg tablets Ramipril 10mg tablets	1.25mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Irlanda	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24	Ramipril 1.25mg capsules Ramipril 2.5mg capsules Ramipril 5mg capsules	1.25 mg 2.5 mg 5. mg	Cápsula	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Irlanda	Ramipril 10mg capsules	10 mg		
Itália	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Itália	Triatec 1,25 Triatec Triatec 5 Triatec  Ramipril sanofi-aventis	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg  1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Itália	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Itália	Unipril 1,25 mg compresse Unipril 2,5 mg compresse Unipril 5 mg compresse Unipril 10 mg compresse	1.25mg 2.5mg 5mg 10mg	Comprimido	Oral
Itália	Polifarma S.p.A. Viale dell'Arte 69 I - 00144 Roma Itália	Quark Quark Quark Quark	1.25mg 2.5mg 5mg 10mg	Comprimido	Oral
Letônia	sanofi-aventis Latvia SIA Kr.Valdemara 33-8 LV1010 - Riga Letônia	Cardace	2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Lituânia	UAB SANOFI-AVENTIS LIETUVA A. Juozapavičiaus g. 6/2 LT-09310 Vilnius Lituânia	Cardace	2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Luxemburgo	SANOFI-AVENTIS BELGIUM Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Bélgica	Tritace 1,25 mg, comprimés Tritace 2,5 mg, comprimés Tritace 5 mg, comprimés Tritace 10 mg, comprimés	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Luxemburgo	SANOFI-AVENTIS BELGIUM Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Bélgica	Tritace	10 mg	Cápsula	Oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Bélgica	Ramace 1,25 mg Ramace 2,5 mg Ramace 5 mg	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Comprimido	Oral
Malta	-				
Holanda	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda The Netherlands  P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Holanda	Tritace 1.25 Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Holanda	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Holanda	Tritace 1.25 Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Cápsula	Oral
Noruega	SANOFI-AVENTIS NORGE AS Strandveien 15 P.O.Box 133 NO-1325 Lysaker Noruega	Triatec	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Noruega	SANOFI-AVENTIS NORGE AS	Triatec	10 mg	Cápsula	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Strandveien 15 P.O.Box 133 NO-1325 Lysaker Noruega				
Noruega	WINTHROP MEDICAMENTS 1-13 Boulevard Romain Rolland F-75159 Paris, Cedex 14 França	Ramipril winthrop	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Polónia	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Alemanha	Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Triatec	2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Triatec	1,25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Cápsula	Oral
Roméia	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningsstraße 50 65926 Frankfurt am Main Alemanha	Tritace	2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Roméia	SC ZENTIVA S.A. Bulevardul Theodor Pallady, nr. 50,	Zenra 2.5 Zenra 5	2.5 mg 5 mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	sector 3 Bucuresti ROMÉLIA	Zenra 10	10 mg		
República Eslovaca	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o. Žilinská 7-9 81105 Bratislava República Eslovaca	Tritace	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Eslovénia	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Eslovénia	Tritace 1,25 mg tablete Tritace 2,5 mg tablete Tritace 5 mg tablete Tritace 10 mg tablete Tritace Startset	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg 2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg	Comprimido	Oral
Espanha	SANOFI-AVENTIS S.A. Josep Pla 2 08019 Barcelona Espanha	Acovil	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Suécia	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Suécia	Triatec  Triatec H.O.P  Triatec Start	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg  2,5 mg/5 mg/10 mg  2,5 mg/5 mg/10 mg	Comprimido	Oral
Suécia	WINTHROP MEDICAMENTS 1-13, Boulevard Romain Roland F-75014 Paris França	Ramipril winthrop	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Suécia	AstraZeneca Sverige	Pramace	1.25 mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	SE-151 85 Södertälje Suécia		2.5 mg 5 mg 10 mg Start pack (1,25 + 2,5 +5 mg)		
Suécia	AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Suécia	Pramace	10 mg	Cápsula	Oral
Reino Unido	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH  Comercializado como: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS UK	Tritace 1.25 mg tablets Tritace 2.5 mg tablets Tritace 5 mg Tablets Tritace 10 mg tablets	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Comprimido	Oral
Reino Unido	HOECHST MARION ROUSSEL LTD. Denham Uxbridge UB9 5HP  Comercializado como: Aventis Pharma 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Ou Sanofi-aventis One Onslow Street	Tritace 1.25 mg Tritace 2.5 mg Tritace 5 mg Tritace 10 mg	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Cápsula	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Guildford Surrey GU1 4YS UK				
Reino Unido	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH  Comercializado como: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS UK	Tritace Titration Pack	2.5mg /5mg/10mg	Comprimido	Oral
Reino Unido	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH  Comercializado como: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS UK	Tritace titration pack	2.5 mg 5.0 mg 10 mg	Cápsula	Oral
Reino Unido	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH	Tritace Tablet Titration Pack	2.5mg 5.0mg 10mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Comercializado como: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS UK				

## **ANEXO II**

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

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

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

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

#### Avaliação crítica

O CHMP avaliou várias áreas de dissonância a nível da informação sobre o medicamento relativa ao Tritace, tendo sido adoptada uma informação sobre o medicamento revista. As principais áreas de harmonização foram: as secções 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 e 4.6 do resumo das características do medicamento (RCM).

#### 4.1 Indicações terapêuticas

A indicação actual do ramipril para a hipertensão varia entre os países da UE. O CHMP adoptou a indicação harmonizada: *“Tratamento da hipertensão”*.

No que respeita às indicações terapêuticas para insuficiência cardíaca, o titular da AIM propôs a seguinte redacção: *“Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva”*. O CHMP, tendo em conta os processos de harmonização anteriores referentes a enalapril, perindopril e lisinopril, adoptou a indicação harmonizada: *“Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática”*.

A indicação de prevenção cardiovascular é justificada pelos resultados do estudo HOPE. No entanto, existem diferenças nos resultados obtidos em vários ensaios (HOPE, EUROPA, PEACE e PART 2). Os relatores consideram que, na redacção alterada, a idade inferior limite de 55 anos é recomendada. A inclusão selectiva de um parâmetro de avaliação final secundário – mortalidade total – não é recomendada.

O CHMP adoptou o seguinte:

*“Prevenção cardiovascular: redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular em doentes com: i) doença cardiovascular aterotrombótica manifesta (história de doença cardíaca coronária ou AVC, ou doença vascular periférica) ou ii) diabetes com pelo menos um factor de risco cardiovascular”*.

A indicação de nefroprotecção foi a principal área de discordância. Em conclusão, o CHMP concordou com a seguinte indicação: *“Tratamento da doença renal*

*-Nefropatia glomerular diabética incipiente definida pela presença de microalbuminúria*

*-Nefropatia glomerular diabética manifesta definida por macroproteinúria em doentes com pelo menos um factor de risco cardiovascular*

*-Nefropatia glomerular não-diabética manifesta definida por macroproteinúria  $\geq 3$  g/dia”*

A indicação proposta pelo titular da AIM *“Prevenção secundária após EM em doentes com insuficiência cardíaca”* tem sido justificada com base no: Estudo de Eficácia do Ramipril no Enfarte Agudo (*Acute Infarction Ramipril Efficacy Study - AIRE*).

Tendo em consideração os dados disponíveis, o CHMP adoptou a seguinte indicação:

*“Prevenção secundária após enfarte agudo do miocárdio: redução da mortalidade da fase aguda do enfarte do miocárdio em doentes com sinais clínicos de insuficiência cardíaca quando iniciado >48 horas após enfarte agudo do miocárdio”*.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### *Hipertensão*

O titular da AIM propôs a seguinte redacção, com base em orientações internacionais: “*Em alternativa ao aumento da dose de Tritace e denominações associadas acima dos 5 mg por dia, poderá ser contemplada a adição de outro medicamento, por exemplo, um diurético ou um antagonista do cálcio*”. O CHMP concordou que a correcção desta última frase é questionável e que não foram apresentados dados específicos para a substância, pelo que este comentário foi eliminado. O período de tempo estabelecido para o aumento da dose, de 2 a 4 semanas, parece ser apropriado com base na variabilidade individual.

O CHMP concordou com o seguinte:

*“A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente (vide secção 4.4) e o controlo da tensão arterial. O Tritace e denominações associadas pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com outras classes de medicamentos anti-hipertensores”.*

### *Prevenção CV*

Já existe coerência entre a maioria dos rótulos locais. A dose inicial é de 2,5 mg por dia; a dose de manutenção é de 10 mg por dia. A duração das fases de titulação da dose é igual em 26 países. A dose é aumentada para 5 mg após uma semana de tratamento e, passadas três semanas, é aumentada para a dose de manutenção habitual de 10 mg numa única toma diária.

O titular da AIM propõe que a dose inicial recomendada seja de 2,5 mg de Tritace por dia; a titulação e a dose de manutenção devem ser gradualmente aumentadas de acordo com a tolerância do doente à substância. Recomenda-se a duplicação da dose após uma ou duas semanas de tratamento e novamente após duas a três semanas, até se atingir a dose de manutenção desejada de 10 mg de Tritace por dia.

O CHMP concordou com a dose recomendada proposta.

### *Tratamento da doença renal*

O CHMP concordou que em doentes com diabetes e microalbuminúria a dose inicial recomendada é de 1,25 mg de Tritace, uma vez por dia. Em doentes com diabetes e pelo menos um risco cardiovascular a dose inicial deve ser 2,5 mg, uma vez por dia. Por fim, em doentes com nefropatia não diabética e macroproteinúria  $\geq 3$  g/dia, a dose inicial recomendada é de 1,25 mg de Tritace, uma vez por dia.

### *Insuficiência cardíaca sintomática*

Em todos os países nos quais foi aprovada a indicação insuficiência cardíaca congestiva, a dose inicial recomendada é de 1,25 mg por dia e a dose máxima permitida é de 10 mg por dia. Na maioria dos países, a dose é duplicada a cada 1-2 semanas, com a excepção da Hungria, onde a duração é de 2-3 semanas.

As propostas são aceitáveis com algumas melhorias. Em conclusão, o CHMP apoiou o seguinte:

*“Em doentes estabilizados com terapêutica diurética, a dose inicial recomendada é de 1,25 mg por dia. A dose de Tritace e denominações associadas deve ser ajustada, através da sua duplicação a cada uma ou duas semanas, até se atingir um máximo diário de 10 mg. É preferível a administração do medicamento duas vezes por dia”.*

### *Prevenção secundária após enfarte agudo do miocárdio*

Em todos os países em que a indicação pós-enfarte do miocárdio foi aprovada, a dose inicial recomendada é de 2,5 mg duas vezes por dia. Porém, em 6 países, a dose inicial é de 1,25 mg a 2,5 mg duas vezes por dia. A dose diária máxima é de 10 mg. Os passos de ajuste da dose e a dose a atingir baseiam-se nos resultados do estudo AIRE. O titular da AIM refere um alto nível de evidência referente à administração de I-ECA nas 24 horas seguintes a um enfarte agudo do miocárdio nas recomendações internacionais para justificar o início da terapêutica nas 24 horas seguintes ao EM à dose mais baixa de 1,25 mg por dia (utilizada como primeira dose na indicação de insuficiência cardíaca), desde que se verifiquem condições hemodinâmicas estáveis, bem como o precedente regulador da redacção relativa ao lisinopril.

O CHMP, tendo em consideração a inexistência de dados específicos para a substância que apoiem este intervalo de 24 horas após o enfarte do miocárdio (EM), concordou com o seguinte:  
*“Após 48 horas, na sequência de um enfarte do miocárdio num doente clinicamente e hemodinamicamente estável, a dose inicial é de 2,5 mg duas vezes por dia, durante três dias. Caso a dose inicial de 2,5 mg não seja tolerada, deve ser administrada uma dose de 1,25 mg duas vezes por dia, durante dois dias, antes de se aumentar a dose para 2,5 mg e 5 mg duas vezes por dia. Caso a dose não possa ser aumentada para 2,5 mg duas vezes por dia, o tratamento deve ser interrompido.”*  
(Consultar no RCM os ajustes da dose e a dose de manutenção)

### **4.3 Contra-indicações**

Existem contra-indicações referidas em um ou vários RCM locais. Resumindo, devem fazer-se alterações relativamente à gravidez e ao aleitamento, em linha com as recomendações do PhVWP sobre os I-ECA.

Deve-se adicionar o seguinte às contra-indicações:

*O ramipril não deve ser utilizado em doentes em estados hipotensos ou hemodinamicamente instáveis*  
*O CHMP adoptou a seguinte contra-indicação:*

- *“Hipersensibilidade à substância activa, a qualquer dos excipientes ou a quaisquer outros inibidores da ECA (Enzima Conversora da Angiotensina) (vide secção 6.1)*
- *História de angioedema (hereditário, idiopático ou angioedema anterior provocado por inibidores da ECA ou AIIRA).*
- *Tratamentos extracorporais que conduzam ao contacto do sangue com superfícies de carga negativa (vide secção 4.5)*
- *Estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria renal de um único rim funcional.*
- *2.º e 3.º trimestre da gravidez (vide secção 4.4 e 4.6)”*

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O CHMP adoptou a seguinte redacção a implementar nesta secção:

- *“Insuficiência renal: a advertência deve ser alargada de modo a incluir não só o tratamento em doentes com insuficiência renal, mas também o risco de insuficiência renal subsequente, os factores de risco e a necessidade de uma interrupção precoce.*
- *Agranulocitose: a advertência deve ser alargada de modo a incluir depressão da medula óssea e outros efeitos sobre o sangue.*
- *A hipotensão e a disfunção renal após enfarte agudo do miocárdio ocorreram mais frequentemente com ramipril do que com placebo na população-alvo do estudo AIRE.*
- *Insuficiência cardíaca temporária ou persistente após EM*
- *Monitorização da função renal*
- *Têm sido observados casos de tosse com a utilização de inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, persistente e resolve-se após a interrupção da terapia. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse”.*

### **4.6 Gravidez e aleitamento**

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

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

Em conclusão, o CHMP adoptou uma redacção harmonizada em linha com a redacção do PhVWP sobre a utilização de I-ECA durante a gravidez. Em conclusão, o CHMP adoptou uma redacção harmonizada em conformidade com as recomendações do PhVWP.

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

Considerando que:

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

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

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

**ANEXO III**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 1,25 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 1,25 mg cápsulas

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg cápsulas

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg cápsulas

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg cápsulas

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Cápsula

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento da hipertensão.
- Prevenção cardiovascular: redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares em doentes com:
  - o doença aterotrombótica cardiovascular manifesta (história de doença cardíaca coronária ou AVC, ou doença vascular periférica) ou
  - o diabetes associada a pelo menos um factor de risco cardiovascular (ver secção 5.1).
- Tratamento da doença renal:
  - o Nefropatia glomerular diabética incipiente conforme definido pela presença de microalbuminúria,
  - o Nefropatia glomerular diabética clinicamente manifesta definida pela presença de macroproteinúria em doentes com pelo menos um factor de risco cardiovascular (ver secção 5.1),
  - o Nefropatia glomerular não diabética clinicamente manifesta, definida pela presença de macroproteinúria  $\geq 3$  g/dia (ver secção 5.1).
- Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática.
- Prevenção secundária na sequência de enfarte agudo do miocárdio: redução da mortalidade a partir da fase aguda do enfarte de miocárdio em doentes com sinais clínicos de insuficiência cardíaca com início há > 48 horas após um enfarte agudo do miocárdio.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Via oral.

A administração de TRITACE é recomendada em toma única diária, à mesma hora do dia. TRITACE pode ser tomado antes, com, ou após as refeições, porque a ingestão de alimentos não altera a sua biodisponibilidade (ver secção 5.2). TRITACE tem de ser engolido com líquido. Não deve ser partido ou mastigado.

### Adultos

#### Doentes tratados com diuréticos

Poderá ocorrer hipotensão na sequência do início da terapêutica com TRITACE; esta ocorrência é mais provável em doentes tratados concomitantemente com diuréticos. Consequentemente recomenda-se alguma precaução uma vez que estes doentes podem ter depleção de volume e/ou sal. Se possível, o diurético deve ser descontinuado 2 a 3 dias antes do início da terapia com TRITACE (ver secção 4.4).

Em doentes hipertensos nos quais não seja efectuada a descontinuação do diurético, a terapêutica com TRITACE deve ser iniciada com uma dose de 1,25 mg. Deve ser efectuada a monitorização da função renal e do potássio sérico. A dosagem subsequente de TRITACE deve ser ajustada de acordo com a pressão sanguínea alvo.

#### *Hipertensão*

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente (ver secção 4.4) e o controlo da pressão sanguínea.

TRITACE pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outras classes de medicamentos anti-hipertensores.

#### Dose inicial

TRITACE deve ser iniciado de forma gradual, sendo a dose inicial diária recomendada de 2,5 mg. Após a toma da dose inicial, os doentes com uma forte activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona poderão sentir uma excessiva e súbita diminuição da pressão sanguínea. A dose inicial recomendada neste tipo de doentes é de 1,25 mg, sendo que o tratamento deverá decorrer sob supervisão médica (ver secção 4.4).

#### Titulação e dose de manutenção

A dose pode ser duplicada a cada duas a quatro semanas de forma a alcançar progressivamente a pressão sanguínea alvo; a dose máxima permitida de TRITACE é de 10 mg diários. Geralmente a dose é administrada em toma única diária.

#### *Prevenção cardiovascular*

#### Dose inicial

A dose inicial recomendada é de 2,5 mg de TRITACE em toma única diária.

#### Titulação e dose de manutenção

Dependendo da tolerabilidade do doente à substância activa, a dose deve ser incrementada gradualmente. Recomenda-se a duplicação da dose após uma ou duas semanas de tratamento e – após outras duas a três semanas – incrementar a dose até à dose de manutenção alvo, de 10 mg de TRITACE em toma única diária.

Consulte também a secção acima sobre posologia em doentes tratados concomitantemente com diuréticos.

#### *Tratamento da doença renal*

#### *Em doentes com diabetes e microalbuminúria:*

#### Dose inicial

A dose inicial recomendada é de 1,25 mg de TRITACE em toma única diária.

#### Titulação e dose de manutenção

Dependendo da tolerabilidade do doente à substância activa, a dose deve ser incrementada gradualmente. Recomenda-se a duplicação da dose única diária para 2,5 mg após duas semanas e depois para 5 mg após duas semanas adicionais.

#### *Em doentes com diabetes e pelo menos um factor de risco cardiovascular*

#### Dose inicial

A dose inicial recomendada é de 2,5 mg de TRITACE em toma única diária.

#### Titulação e dose de manutenção

Dependendo da tolerabilidade do doente à substância activa, a dose é aumentada subsequentemente. Recomenda-se a duplicação da dose diária para 5 mg de TRITACE após uma a duas semanas e depois para 10 mg de TRITACE após duas a três semanas adicionais. A dose diária alvo é de 10 mg.

#### *Em doentes com nefropatia não diabética definida por macroproteinúria $\geq 3$ g/dia.*

#### Dose inicial:

A dose inicial recomendada é de 1,25 mg de TRITACE em toma única diária.

#### Titulação e dose de manutenção

Dependendo da tolerabilidade do doente à substância activa, a dose deve ser incrementada gradualmente. Recomenda-se a duplicação da dose única diária para 2,5 mg após duas semanas e depois para 5 mg após duas semanas adicionais.

#### *Insuficiência cardíaca sintomática*

#### Dose inicial

Em doentes estabilizados sob o efeito de terapêutica diurética, a dose inicial recomendada é de 1,25 mg diários.

#### Titulação e dose de manutenção

TRITACE deve ser titulado pela duplicação da dose a cada uma a duas semanas, até uma dose diária máxima de 10 mg. É preferível a administração em duas tomas diárias.

#### *Prevenção secundária após enfarte agudo do miocárdio associado a insuficiência cardíaca*

#### Dose inicial

Nas 48 horas subsequentes a um enfarte do miocárdio e num doente clínica e hemodinamicamente estabilizado, a dose inicial é de 2,5 mg duas vezes por dia durante três dias. Se a dose inicial de 2,5 mg não for tolerada, deve administrar-se uma dose de 1,25 mg duas vezes por dia durante dois dias antes de proceder ao aumento da dose para 2,5 mg e 5 mg duas vezes por dia. Se a dose não poder ser incrementada para 2,5 mg duas vezes por dia o tratamento deve ser descontinuado.

Consulte também a secção acima sobre posologia em doentes tratados concomitantemente com diuréticos.

#### Titulação e dose de manutenção

A dose diária é subsequentemente aumentada, procedendo-se à duplicação da dose a intervalos de um a três dias até alcançar a dose de manutenção alvo de 5 mg duas vezes ao dia. Sempre que possível a dose de manutenção é fraccionada em 2 administrações diárias.

Caso a dose não possa ser aumentada para 2,5 mg duas vezes ao dia o tratamento deve ser descontinuado. Ainda não existe experiência suficiente no tratamento de doentes com insuficiência cardíaca grave (NYHA IV) imediatamente após terem sofrido enfarte do miocárdio. No caso de a decisão tomada ser a de tratar estes doentes, recomenda-se que a terapêutica seja iniciada com 1,25 mg uma vez por dia e que seja tomada particular precaução aquando de qualquer incremento de dosagem.

### Populações especiais

#### *Doentes com compromisso da função renal*

A dose diária em doentes com compromisso da função renal deve basear-se na depuração plasmática da creatinina (ver secção 5.2):

- se a depuração plasmática da creatinina é  $\geq 60$  ml/min, não é necessário proceder ao ajuste da dose inicial (2,5 mg/dia); a dose máxima diária é de 10 mg;
- se a depuração plasmática da creatinina estiver entre 30-60 ml/min, não é necessário ajustar a dose inicial (2,5 mg/dia); a dose máxima diária é de 5 mg;
- se a depuração plasmática da creatinina estiver entre 10-30 ml/min, a dose inicial é de 1,25 mg/dia e a dose máxima diária é de 5 mg;
- em doentes hipertensos a fazer hemodiálise: o ramipril é ligeiramente dialisável; a dose inicial é de 1,25 mg/dia e a dose máxima diária é de 5 mg; o medicamento deve ser administrado algumas horas após efectuar a hemodiálise.

#### *Doentes com alteração da função hepática*

Em doentes com alteração da função hepática, o tratamento com TRITACE só pode ser iniciado sob supervisão médica atenta, sendo a dose máxima diária de 2,5 mg de TRITACE.

#### *Idosos*

As doses iniciais devem ser mais baixas e a subsequente titulação da dose deve ser mais gradual devido a uma maior probabilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis, especialmente em doentes muito idosos e fragilizados. Deve ponderar-se uma dose inicial reduzida de 1,25 mg de ramipril.

#### *População pediátrica*

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

### **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade à substância activa, a qualquer dos excipientes ou a qualquer outro inibidor da ECA (Enzima de Conversão da Angiotensina) (ver secção 6.1).
- História de angioedema (hereditário, idiopático ou devido a angioedema prévio com inibidores da ECA ou ARAIIs)
- Tratamentos extracorporais que promovam o contacto do sangue com superfícies carregadas negativamente (ver secção 4.5).
- Estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria renal no caso de um único rim funcionante.
- 2º e 3º trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- O ramipril não pode ser utilizado em doentes com um quadro de estado de instabilidade hipotensiva ou hemodinâmica.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Populações especiais

*Gravidez:* inibidores da ECA como por exemplo o ramipril, ou Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAIIIs) não devem ser iniciados durante a gravidez. A menos que a terapia

continuada com inibidor da ECA/ARAIIs seja considerada essencial, as doentes que planeiam engravidar devem ter o seu tratamento alterado para anti-hipertensores alternativos que possuam um perfil de segurança de utilização durante a gravidez estabelecido. Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA/ARAIIs deve ser imediatamente interrompido e, se necessário, iniciada a terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

o *Doentes com maior risco de hipotensão*

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

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

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

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

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

- *Insuficiência cardíaca reversível ou persistente após EM*

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

A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial.

o *Doentes idosos*

Ver secção 4.2.

*Cirurgia*

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

*Monitorização da função renal*

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

*Angioedema*

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

Em caso de angioedema o TRITACE deve ser descontinuado.

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

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

#### Reacções anafiláticas durante a dessensibilização

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

#### Hipercaliemia

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

#### Neutropenia/agranulocitose

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

#### Diferenças étnicas

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

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

#### Tosse

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

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

#### Associações contra-indicadas

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

#### Precauções de utilização

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

Pode ocorrer hipercaliemia, conseqüentemente é necessário efectuar uma monitorização cuidadosa dos níveis de potássio séricos.

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

*Simpaticomiméticos vasopressores e outras substâncias (ex.º isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina) que possam reduzir o efeito anti-hipertensor do TRITACE:* Recomenda-se a monitorização da pressão sanguínea.

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

*Sais de lítio:* Os inibidores da ECA podem diminuir a excreção de lítio, tendo como consequência o aumento da toxicidade do lítio. Os níveis séricos de lítio devem ser monitorizados.

*Agentes antidiabéticos incluindo insulina:* Podem ocorrer reacções hipoglicémicas. Recomenda-se a monitorização dos níveis de glucose no sangue.

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

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

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

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

Uma vez que não existe suficiente informação disponível relativa à utilização de ramipril durante o aleitamento (ver secção 5.2), a administração de ramipril não é recomendada, sendo preferível a administração de tratamentos alternativos com um perfil de segurança melhor estabelecido durante o aleitamento, especialmente, enquanto decorrer a amamentação de um recém nascido ou de um bebé prematuro.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

Esta situação pode ocorrer especialmente no início do tratamento, ou quando se procede à alteração a partir de outras preparações.

Durante várias horas após a administração da primeira dose ou dos aumentos subsequentes de dose não é aconselhável conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança do ramipril inclui tosse seca persistente e reacção devidas à ocorrência de hipotensão. As reacções adversas graves incluem angioedema, hipercaliemia, compromisso da função renal ou hepática, pancreatite, reacções cutâneas graves e neutropenia/agranulocitose.

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

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

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

	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecidos
Cardiopatias		Isquémia do miocárdio incluindo angina de peito ou enfarte do miocárdio, taquicardia, arritmia, palpitações, edema periférico			
Doenças do sangue e do sistema linfático		Eosinofilia	Diminuição das contagens de glóbulos brancos (incluindo neutropenia ou agranulocitose), glóbulos vermelhos e plaquetas e da concentração de hemoglobina		Insuficiência da medula óssea, pancitopenia, anemia hemolítica
Perturbações do sistema nervoso	Cefaleias, tonturas	Vertigens, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremor, perturbações do equilíbrio		Isquémia cerebral incluindo AVC isquémico e ataque isquémico transitório, diminuição das

					capacidades psicomotoras, sensação de queimadura, parosmia
Afecções oculares		Alterações da visão incluindo visão turva	Conjuntivite		
Afecções do ouvido e do labirinto			Diminuição da audição, <i>tinnitus</i>		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse irritativa não produtiva, bronquite, sinusite, dispneia	Broncospasmo incluindo agravamento da asma, congestão nasal			
Doenças gastrointestinais	Inflamação gastrointestinal, alterações digestivas, desconforto abdominal, dispepsia, diarreia, náuseas, vômitos	Pancreatite (foram reportados muito excepcionalmente casos de desfecho fatal com a utilização de inibidores da ECA), aumento das enzimas pancreáticas, angioedema do intestino delgado, dor da região abdominal superior incluindo gastrite, obstipação, boca seca	Glossite		Estomatite aftosa
Doenças renais e urinárias		Compromisso da função renal incluindo compromisso da função renal agudo, aumento do débito urinário, agravamento de uma proteinúria pré-existente, aumento da ureia no sangue, aumento da creatinina sanguínea			
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea, em particular maculo-papular,	Angioedema: a obstrução das vias aéreas decorrente de angioedema, pode muito excepcionalmente	Dermatite exfoliativa, urticária, onicólise	Reacção de fotossensibilidade	Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson,

		ter um desfecho fatal; prurido, hiperhidrose			eritema multiforme, psoríase, pênfigo agravado, dermatite psoriasiforme, exantema ou enantema, penfigóide ou liquenóide, alopecia
Afecções musculoesqueléticas e do tecido conectivo	Espasmos musculares, mialgia	Artralgia			
Doenças do metabolismo e nutrição	Aumento da concentração de potássio no sangue	Anorexia, diminuição do apetite			Diminuição da concentração de sódio no sangue
Vasculopatias	Hipotensão, diminuição da pressão sanguínea ortostática, síncope	Rubores	Estenose vascular, hipoperfusão, vasculite		Fenómeno de Raynaud
Perturbações gerais e alterações no local da administração	Dor no peito, fadiga	Pirexia	Astenia		
Doenças do sistema imunitário					Reacções anafilácticas ou anafilactóides, aumento do anticorpo antinuclear
Afecções hepatobiliares		Aumento das enzimas hepáticas e/ou aumento da bilirrubina conjugada	Hepatite colestática, lesões hepatocelulares		compromisso da função hepática agudo, hepatite colestática ou citolítica (o desfecho fatal é muito excepcional)
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Disfunção erétil temporária, diminuição da libido			Ginecomastia
Doenças		Depressão,	Confusão		Alteração da

psiquiátricas		ansiedade, nervosismo, inquietação, perturbações do sono incluindo sonolência			capacidade de concentração
---------------	--	--	--	--	-------------------------------

#### 4.9 Sobredosagem

Os sintomas associados à sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir vasodilatação periférica excessiva (com hipotensão marcada, choque), bradicardia, alterações electrolíticas e compromisso da função renal. O doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o tratamento de suporte deve ser sintomático. As medidas sugeridas incluem uma desintoxicação primária (lavagem gástrica, administração de adsorventes) e medidas para restabelecer a estabilidade hemodinâmica, incluindo a administração de um agonista alfa 1 adrenérgico ou de angiotensina II (angiotensinamida). O metabolito activo do ramipril, o ramiprilato, tem uma taxa baixa de remoção da circulação sistémica através de hemodiálise.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.1 Inibidores da enzima da conversão da angiotensina, código ATC: C09AA05

##### Mecanismo de acção

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

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

##### Efeitos farmacodinâmicos

##### Propriedades anti-hipertensoras

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

Durante o tratamento continuado com ramipril o efeito anti-hipertensor máximo é atingido normalmente após 3 a 4 semanas. Foi demonstrado que o efeito anti-hipertensor se mantém no tratamento a longo prazo por 2 anos.

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

##### Insuficiência cardíaca:

Para além da terapêutica convencional com diuréticos e da utilização opcional de glicosídeos cardíacos, o ramipril demonstrou ser eficaz em doentes com pertencentes às classes funcionais II-IV

da classificação da New-York Heart Association. O fármaco demonstrou efeitos benéficos na hemodinâmica cardíaca (diminuição das pressões de enchimento ventricular direito e esquerdo, redução da resistência vascular periférica total, aumento do débito cardíaco e melhoria do índice cardíaco). Reduziu também a activação neuroendócrina.

### Eficácia clínica e segurança

#### Prevenção cardiovascular/Nefroprotecção:

Foi efectuado um estudo preventivo controlado por placebo (o estudo HOPE), no qual o ramipril foi adicionado à terapêutica standard em mais de 9.200 doentes. Foram incluídos neste estudo os doentes com risco aumentado de doença cardiovascular subsequente quer a doença cardiovascular aterosclerótica (historial de doença cardíaca coronária, AVC ou doença vascular periférica) quer a diabetes mellitus associada a pelo menos um factor de risco adicional (Microalbuminúria documentada, hipertensão, aumento do nível de colesterol total, nível de colesterol das lipoproteínas de alta densidade ou tabagismo).

O estudo demonstrou que o ramipril diminuiu de forma estatisticamente significativa a incidência de enfarte do miocárdio, morte associada a causas cardiovasculares e AVC, isolados e combinados (acontecimentos primários combinados).

#### **Estudo HOPE: Resultados principais**

	Ramipril	Placebo	Risco relativo (intervalo de confiança 95%)	valor-p
	%	%		
<b>Todos os doentes</b>	<b>n=4,645</b>	<b>N=4,652</b>		
<b>Acontecimentos primários combinados</b>	<b>14.0</b>	<b>17.8</b>	<b>0.78 (0.70-0.86)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>Enfarte do miocárdio</i>	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	<0.001
<i>Morte devido a causas cardiovasculares</i>	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	<0.001
<i>AVC</i>	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	<0.001
<b>Objectivos secundários</b>				
<i>Morte associada a qualquer causa</i>	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
<i>Necessidade de revascularização</i>	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
<i>Hospitalização devido a angina instável</i>	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
<i>Hospitalização devido a insuficiência cardíaca</i>	3.2	3.5	0.88 (0.70-1.10)	0.25
<i>Complicações associadas à diabetes</i>	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

O estudo MICRO-HOPE, um sub-estudo pré-definido a partir do estudo HOPE, investigou o efeito da adição de 10 mg de ramipril ao regime médico a decorrer *versus* o placebo em 3.577 doentes com pelo menos  $\geq 55$  anos de idade (sem limite superior de idade), com uma maioria sofrendo de diabetes tipo 2 (e pelo menos um outro factor de risco CV), normotensos ou hipertensos.

A análise primária demonstrou que 117 (6,5%) dos participantes a tomar ramipril e 149 (8,4%) dos participantes a tomar placebo desenvolveram nefropatia declarada, a qual corresponde a um RRR de 24%; 95% IC [3-40],  $p=0,027$ .

O estudo REIN, em ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego em grupo paralelo, controlado por placebo, que se destinava a avaliar o efeito do tratamento com ramipril na taxa de

declínio da taxa de função glomerular (TFR) em 352 doentes normotensos ou hipertensos (com idades entre os 18-70 anos) que sofriam de proteinúria ligeira (i.e. média de excreção urinária proteica > 1 e < 3 g/24 h) ou grave ( $\geq$  3g/24 h) devido a nefropatia não diabética crónica. Ambas as populações foram estratificadas prospectivamente.

A análise principal dos casos de doentes com proteinúria mais grave (estrato interrompido prematuramente devido aos benefícios obtidos no grupo ao qual estava a ser administrado ramipril) demonstrou que a taxa média de declínio da GFR por mês era inferior com a utilização de ramipril comparativamente com a utilização de placebo; -0,54 (0,66) vs. -0,88 (1,03) ml/min/mês,  $p=0,038$ . A diferença intergrupos foi então de 0,34 [0,03-0,65] por mês, e cerca de 4 ml/min/ano; 23,1 % dos doentes no grupo ao qual era administrado ramipril alcançou o objectivo combinado secundário correspondente à duplicação dos valores basais séricos da concentração de creatinina e/ou doença renal em fase terminal (ESRD) (necessária para dar início a um tratamento de diálise ou a um transplante renal) vs. 45,5% no grupo ao qual foi administrado o placebo ( $p=0,02$ ).

### Prevenção secundária após enfarte agudo do miocárdio

O estudo AIRE incluiu mais de 2000 doentes com sinais clínicos transitórios/persistentes de insuficiência cardíaca após enfarte de miocárdio documentado. O tratamento com ramipril iniciou-se 3 a 10 dias depois da ocorrência do enfarte agudo do miocárdio. O estudo demonstrou que após um tempo médio de acompanhamento de 15 meses a mortalidade no grupo de doentes tratados com ramipril foi de 16,9% e no grupo de doentes tratados com placebo foi de 22,6%. Isto traduz-se numa redução da mortalidade absoluta de 5,7% e numa redução do risco relativo de 25% (IC 95% [11-40%]).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Farmacocinética e Metabolismo

#### Absorção

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

#### Distribuição

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

#### Metabolismo

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

#### Eliminação

A excreção de metabolitos é maioritariamente efectuada por via renal. As concentrações plasmáticas do ramiprilato diminuem de forma polifásica. Devido à sua forte ligação saturável à ECA e à dissociação lenta desta enzima, o ramiprilato apresenta uma fase de eliminação terminal prolongada em concentrações plasmáticas muito baixas. Após a administração de múltiplas doses únicas diárias de ramipril, a semi vida efectiva das concentrações de ramiprilato foi de 13-17 horas para as doses de 5-10 mg e apresentou tempos mais prolongados para as doses mais baixas de 1,25 mg-2,5 mg. Esta diferença está relacionada com a saturação da capacidade de ligação da enzima ao ramiprilato. Uma

dose oral única de ramipril produziu um nível indetectável de ramipril e dos seus metabolitos no leite materno. No entanto, desconhece-se o efeito da administração de doses múltiplas.

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

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

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

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A administração oral de ramipril mostrou não causar indicações de toxicidade aguda em roedores e cães.

Foram efectuados estudos envolvendo a administração oral crónica em ratos, cães e macacos.

Detectaram-se indicações de desvios ao nível dos electrólitos plasmáticos e do hemograma em 3 espécies.

Observou-se um alargamento pronunciado do sistema justglomerular em ratos e macacos, indiciadores da actividade farmacodinâmica do ramipril, a partir de doses diárias de 250 mg/kg&d. Os ratos, cães e macacos toleraram doses diárias de 2, 2,5 e 8 mg/kg/d respectivamente sem efeitos nefastos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva efectuados no rato, coelho e macaco não evidenciaram qualquer propriedade teratogénica.

Não se observou diminuição da fertilidade tanto nos ratos macho como fêmea.

A administração de ramipril a ratos fêmea durante os períodos fetal e de lactação produziu danos renais irreversíveis (dilatação da pélvis renal) nas crias quando administrado em doses iguais ou superiores a 50 mg/kg/ peso corporal.

Os testes de mutagenidade extensos utilizando vários sistemas de teste não forneceram qualquer indicação de que o ramipril possua propriedades mutagénicas ou genotóxicas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{Tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

## **ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM EXTERNA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 1,25 mg comprimidos  
TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos  
TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg comprimidos  
TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 1,25 mg cápsulas  
TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg cápsulas  
TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg cápsulas  
TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg cápsulas

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

ramipril

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

[A ser completado nacionalmente]

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido  
Cápsula

[A ser completado nacionalmente]

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

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

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

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{Tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 1,25 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 1,25 mg cápsulas

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg cápsulas

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg cápsulas

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg cápsulas

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

ramipril

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 1,25 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 1,25 mg cápsulas

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg cápsulas

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg cápsulas

TRITACE e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg cápsulas

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Ramipril

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

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

### **Neste folheto:**

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

## **1. O QUE É TRITACE E PARA QUE É UTILIZADO**

TRITACE contém uma substância activa chamada ramipril. O ramipril pertence a um grupo de medicamentos chamado “Inibidores da ECA” (Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina).

TRITACE actua:

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

TRITACE pode ser utilizado para:

- Tratar a pressão sanguínea alta (hipertensão)
- Reduzir o risco de ataque cardíaco ou AVC
- Reduzir o risco ou atrasar o agravamento de problemas renais (quer tenha ou não diabetes)
- Para tratar o coração quando este não consegue bombear sangue suficiente para o resto do seu corpo (insuficiência cardíaca)
- Tratamento a seguir a ataque cardíaco (enfarte do miocárdio) quando complicado por insuficiência cardíaca

## **2. ANTES DE TOMAR TRITACE**

### **Não tome TRITACE:**

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao ramipril, outros medicamentos inibidores da ECA ou a qualquer outro componente de TRITACE (ver secção 6)  
Os sinais de uma reacção alérgica podem incluir erupção cutânea, dificuldades em engolir ou respirar, inchaço dos seus lábios, face, garganta ou língua.
- Se tiver tido alguma vez uma reacção alérgica grave chamada de “angioedema”. Os sinais incluem comichão, sensação de picada (urticária), marcas vermelhas nas mãos, pés e garganta, inchaço da língua e garganta, inchaço ao redor dos olhos e lábios, dificuldade em respirar e engolir
- Se estiver a fazer diálise ou outro tipo de filtração sanguínea. Dependendo da máquina que está a ser utilizada TRITACE pode não ser adequado para si
- Se tiver problemas de rins na zona em que o aporte de sangue ao seu rim está reduzido (estenose da artéria renal)
- Durante os **últimos 6 meses de gravidez** (ver a secção sobre “Gravidez e aleitamento” abaixo)
- Se a sua pressão sanguínea for anormalmente baixa ou instável. O seu médico terá de fazer esta avaliação.

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

### **Tome especial cuidado com TRITACE**

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

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

#### *Crianças*

TRITACE não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto deve-se ao facto de não haver informação disponível acerca dos efeitos de TRITACE nestes grupos etários.

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

### **Ao tomar TRITACE com outros medicamentos**

Informe por favor o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica (incluindo medicamentos à base de plantas). Isto deve-se ao facto de o TRITACE poder afectar a forma como alguns dos outros

medicamentos funcionam. Da mesma forma, alguns medicamentos podem afectar a forma como TRITACE funciona.

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

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

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

- Medicamentos utilizados para aliviar a dor e a inflamação (ex.º Medicamentos Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) como o ibuprofeno ou a indometacina e a aspirina)
- Medicamentos para o cancro (quimioterapia)
- Medicamentos, como por exemplo a ciclosporina, que impedem a rejeição de órgãos após um transplante
- Diuréticos (comprimidos que promovem a eliminação de água) como por exemplo a furosemida
- Medicamentos que podem aumentar a quantidade de potássio no seu sangue, como por exemplo a espironolactona, triamtereno, amiloride, sais de potássio e heparina (para tornar o sangue mais fluído),
- Medicamentos esteróides como a prednisolona utilizados para tratar a inflamação
- Alopurinol (utilizado para baixar o ácido úrico presente no seu sangue)
- Procainamida (para problemas do ritmo cardíaco)

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

- Medicamentos para a diabetes, como por exemplo os medicamentos orais que baixam os níveis de glucose e a insulina. Verifique cuidadosamente a sua quantidade de açúcar no sangue enquanto estiver a tomar TRITACE
- Lítio (para problemas de saúde mental). TRITACE pode aumentar a quantidade de lítio no seu sangue. Vai ser necessário que o médico verifique cuidadosamente a quantidade de lítio presente no seu sangue

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

#### **Ao tomar TRITACE com alimentos e bebidas alcoólicas**

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

#### **Gravidez e aleitamento**

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

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

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

Não deve tomar TRITACE se estiver a amamentar.

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

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

## **3. COMO TOMAR TRITACE**

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

### **Tomar este medicamento**

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

### **Que quantidade tomar**

#### *Tratamento da pressão sanguínea elevada*

- A dose inicial habitual é de 1,25mg ou 2,5mg uma vez por dia
- O seu médico ajustará a quantidade que vai tomar até a sua pressão sanguínea estar controlada.
- A dose máxima é de 10mg uma vez por dia
- Se já está a tomar diuréticos (comprimidos que promovem a eliminação de água), o seu médico pode interromper ou reduzir a quantidade de diurético que está a tomar antes de iniciar o tratamento com TRITACE

#### *Reduzir o risco de sofrer um ataque cardíaco ou AVC*

- A dose inicial habitual é de 2,5mg uma vez por dia
- O seu médico pode depois decidir aumentar a dose que vai tomar
- A dose habitual é de 10mg uma vez por dia

#### *Tratamento para reduzir ou atrasar o agravamento de problemas renais*

- Pode começar com uma dose de 1,25mg ou 2,5mg uma vez por dia
- O seu médico ajustará a dose que está a tomar
- A dose habitual é de 5mg ou 10mg uma vez por dia

#### *Tratamento da insuficiência cardíaca*

- A dose inicial habitual é de 1,25mg uma vez por dia
- O seu médico ajustará a dose que está a tomar
- A dose máxima é de 10mg por dia. São preferíveis duas administrações por dia

#### *Tratamento após ter sofrido um ataque cardíaco*

- A dose inicial habitual é de 1,25mg uma vez por dia até 2,5mg duas vezes por dia
- O seu médico ajustará a dose que está a tomar
- A dose máxima é de 10mg por dia. São preferíveis duas administrações por dia

#### *Idosos*

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

### **Se tomar mais TRITACE do que deveria**

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

### **Caso se tenha esquecido de tomar TRITACE**

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

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

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Tal como todos os medicamentos, TRITACE pode causar efeitos secundários, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

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

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

### **Informe imediatamente o seu médico se sentir:**

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

### **Outros efeitos secundários incluem:**

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

#### **Frequentes** (afectam menos de 1 em cada 10 pessoas)

- Dor de cabeça, sensação de cansaço
- Sentir tonturas. É mais provável que tal ocorra quando inicia o tratamento com TRITACE ou quando começa a tomar uma dose mais elevada
- Desmaio, hipotensão (pressão sanguínea anormalmente baixa), especialmente quando se levanta ou senta de forma rápida
- Tosse seca irritativa, inflamação dos seios perinasais (sinusite) ou bronquite, falta de ar
- Dor de estômago ou intestino, diarreia, indigestão, sentir-se ou estar mal
- Erupção cutânea com ou sem altos na área afectada
- Dor no peito
- Dor ou câibras nos músculos
- Análises ao sangue que apresentem mais potássio que o normal

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

- Problemas de equilíbrio (vertigem)

- Comichão e sensações pouco comuns na pele como dormência, picadas, repuxamento, sensação de queimaduras ou arrepios (parestésias)
- Perda ou alteração do/no sabor das coisas
- Problemas de sono
- Sensação de depressão, ansiedade, mais nervoso ou agitado do que o habitual
- Nariz entupido, dificuldade em respirar ou agravamento da asma
- Sensação de inchaço intestinal chamado “angioedema intestinal” que se apresenta com sintomas tais como dor abdominal, vômitos e diarreia
- Ardor no estômago, obstipação ou boca seca
- Urinar mais do que o habitual durante o dia
- Transpirar mais do que o habitual
- Perda ou diminuição do apetite (anorexia)
- Batimento cardíaco aumentado ou irregular
- Inchaço dos braços e pernas. Este pode ser um sinal de que o seu organismo está a reter mais água do que o habitual
- Afrontamentos
- Visão turva
- Dor nos seus músculos
- Febre
- Incapacidade sexual nos homens, redução do desejo sexual nos homens e mulheres
- Análises sanguíneas que apresentam aumento do número de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia)
- Análises sanguíneas que apresentam alterações no funcionamento do seu fígado, pâncreas ou rins

**Raros** (afectam menos de 1 em cada 1.000 pessoas)

- Sensação de tremor or confusão
- Língua vermelha e inchada
- Flacidez ou descamação grave da pele, comichão, erupção granulosa
- Problemas nas unhas (por exemplo queda ou separação de uma unha do seu leito)
- Erupções cutâneas ou nódos negros
- Manchas na sua pele e extremidades frias
- Olhos vermelhos ou com comichão, inchados e lacrimejantes
- Alteração da audição e sensação de zumbido nos ouvidos
- Sensação de fraqueza
- Análises ao sangue que apresentem uma redução do número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plaquetas ou da quantidade de hemoglobina

**Muito Raros** (afectam menos de 1 em cada 10.000 pessoas)

- Maior sensibilidade ao sol do que o habitual

**Outros efeitos secundários notificados:**

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

- Dificuldades de concentração
- Boca inchada
- Análises ao sangue apresentando muito poucas células sanguíneas no seu sangue
- Análises ao sangue apresentando menos sódio do que habitual no seu sangue
- Mudança de cor dos dedos das mãos e dos pés quando estão frios e depois sensação de picadas e dor quando você aquece (fenómeno de Raynaud)
- Aumento do tamanho da mama nos homens
- Dificuldade em reagir ou reacções mais lentas
- Sensação de ardor

- Alteração no cheiro das coisas
- Perda de cabelo

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

## 5. COMO CONSERVAR TRITACE

[A ser completado nacionalmente]

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de TRITACE

[A ser completado nacionalmente]

### Qual o aspecto de TRITACE e conteúdo da embalagem

Comprimidos, cápsulas

[A ser completado nacionalmente]

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{ Nome e morada }

{ tel }

{ fax }

{ email }

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

Áustria:

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

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

Bélgica:

Tritace 5 mg/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Bulgária:

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

Chipre:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

República Checa

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

Dinamarca:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Estónia:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Finlândia:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

França:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Alemanha:

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

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

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

Grécia:

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

Hungria:

Tritace HCT 2.5 mg/12.5 mg 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:

Tritace tablets 2.5 mg/12.5 g

Itália:

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

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

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

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

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

Luxemburgo:

Tritace 5/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Holanda:

Tritace 5 mg/25 mg tabletten

Polónia :

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

Portugal:

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

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

Roménia:

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

República Eslovaca:

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

Eslovénia:

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

Suécia:

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

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

[A ser completado nacionalmente]

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