

## MODELO DE BULA

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA

### TRIA TEC® D

ramipril / hidroclorotiazida

#### Forma farmacêutica e apresentação

Comprimido sulcado  
Embalagens com 15, 20 ou 30 unidades.

#### Via oral

#### USO ADULTO

#### Composição

Cada comprimido sulcado contém:

ramipril..... 5 mg

hidroclorotiazida..... 25 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido

(hipromelose, amido de milho pré-gelatinizado, celulose microcristalina e estearilfumarato de sódio).

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

##### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TRIA TEC® D é um produto utilizado para promover a diminuição dos níveis elevados da pressão. O ramipril e a hidroclorotiazida são utilizados isoladamente ou em combinação na terapia anti-hipertensiva. Seus efeitos anti-hipertensivos são complementares.

Os efeitos de diminuição da pressão arterial dos dois componentes são aproximadamente aditivos, enquanto que a perda de potássio que acompanha a ação da hidroclorotiazida é atenuada com o uso de ramipril.

Na maioria dos pacientes, o início do efeito anti-hipertensivo de uma dose única de ramipril torna-se aparente após 1 ou 2 horas da administração oral, sendo que o efeito máximo geralmente é alcançado 3 a 6 horas após essa administração. A duração do efeito anti-hipertensivo de uma dose única é de geralmente 24 horas.

O efeito anti-hipertensivo máximo com a administração contínua de ramipril é geralmente observado após 3 a 4 semanas. Foi demonstrado que o efeito anti-hipertensivo é mantido em tratamentos prolongados durante dois anos.

O início da ação anti-hipertensiva da hidroclorotiazida ocorre após 3 a 4 dias e pode durar até uma semana após a interrupção do tratamento.

##### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Este medicamento é indicado para o tratamento de hipertensão arterial (diminuição da pressão arterial) em pacientes nos quais o uso da associação ramipril/hidroclorotiazida esteja indicado.

##### QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

TRIA TEC<sup>®</sup> D não deve ser utilizado em casos de:

- alergia ao ramipril, a qualquer outro inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), a hidroclorotiazida, a outros diuréticos tiazídicos, a sulfonamidas, ou qualquer um dos excipientes da fórmula;
- em pacientes com história de angioedema;
- pacientes com comprometimento severo da função dos rins, com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea e em pacientes sob diálise;
- pacientes com obstrução na bilateral da artéria renal hemodinamicamente relevante ou unilateral em rim único;
- pacientes com distúrbio significativo no balanço eletrolítico pode apresentar piora após tratamento com TRIA TEC<sup>®</sup> D (ex: hipopotassemia, hiponatremia ou hipercalemia);
- pacientes com comprometimento severo das funções do fígado;
- durante a gravidez;
- durante a amamentação.

O uso concomitante de ramipril, ou outros inibidores da ECA, e tratamentos extracorporais que façam o sangue entrar em contato com superfícies negativamente carregadas devem ser evitados, pois podem acarretar reações anafilactóides severas. Estes tratamentos extracorporais incluem diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo, poliácrlonitrila) e aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano.

**Este medicamento é contra-indicado na faixa etária inferior a 13 anos.**

## **ADVERTÊNCIAS**

### **- Angioedema de cabeça, pescoço ou extremidades**

Caso ocorra o desenvolvimento de angioedema (que pode envolver a língua, glote ou laringe) durante o tratamento com TRIA TEC<sup>®</sup> D, ou outros inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), o mesmo deve ser interrompido imediatamente.

Angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote ou laringe têm sido relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA. O tratamento emergencial de angioedema com risco de vida inclui administração imediata de epinefrina (administração subcutânea ou intravenosa lenta), acompanhado de monitorização do eletroencefalograma (ECG) e da pressão sangüínea. Nestes casos, recomenda-se hospitalização e monitorização do paciente por no mínimo 12 a 24 horas e alta hospitalar somente após o desaparecimento completo dos sintomas.

### **- Angioedema intestinal**

Angioedema intestinal tem sido relatado em pacientes tratados com inibidores da ECA. Esses pacientes se apresentaram com dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito); em alguns casos também ocorreram angioedema facial. Os sintomas de angioedema intestinal foram resolvidos após a interrupção da administração de inibidores da ECA.

Não se dispõe de experiência suficiente com relação ao de TRIA TEC<sup>®</sup> D em crianças.

Em pacientes com comprometimento severo da função renal, (*clearance* de creatinina menor que 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea) e em pacientes sob diálise.

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize TRIATEC® D caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

### **Dirigindo veículos ou realizando outras tarefas que requeiram atenção**

Algumas reações adversas (por exemplo: alguns sintomas de redução da pressão sanguínea, como superficialização de consciência e vertigem) podem prejudicar a habilidade de concentração e reação do paciente e, portanto, constituem um risco em situações em que estas habilidades são importantes (por exemplo: dirigir veículos ou operar máquinas).

### **Risco de uso por via de administração não recomendada**

Não há estudos dos efeitos de TRIATEC® D administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

O tratamento com TRIATEC® D requer acompanhamento médico regular.

### **Monitorização da função dos rins**

É recomendado que a função dos rins seja monitorizada, especialmente nas primeiras semanas de tratamento. Uma monitorização cuidadosa é particularmente necessária em pacientes com:

- insuficiência cardíaca;
- doença vascular dos rins, incluindo pacientes com obstrução unilateral da artéria renal hemodinamicamente relevante. Neste último grupo de pacientes, mesmo um pequeno aumento da creatinina no sangue pode ser indicativo de perda unilateral da função dos rins;
- alteração da função dos rins;
- transplante dos rins.

### **Monitorização eletrolítica**

Recomenda-se monitorização regular dos níveis de sódio, potássio, cálcio, ácido úrico e de açúcar no sangue. Em pacientes com alteração da função dos rins, é necessária monitorização mais freqüente dos níveis de potássio no sangue.

### **Monitorização hematológica**

A contagem de leucócitos deve ser monitorizada para detectar uma possível leucopenia. Avaliações mais freqüentes são recomendadas na fase inicial do tratamento, e em pacientes com alteração da função dos rins, naqueles com doença de colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou escleroderma) concomitante ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico (ver item "REAÇÕES ADVERSAS").

### **Gravidez**

TRIAATEC® D não deve ser administrado durante a gravidez. Portanto, a presença de gravidez deve ser excluída antes de se iniciar o tratamento com este produto. A gravidez deve ser evitada nos casos onde a alteração para o regime de tratamento sem inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e diuréticos for indispensável. Caso contrário existe risco de dano fetal.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### **Amamentação**

Se o tratamento com TRIATEC® D for necessário durante a lactação, a paciente não deverá amamentar para prevenir a ingestão pelo recém-nascido de pequenas quantidades de ramipril e hidroclorotiazida com o leite materno.

**INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.**

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

## **PRECAUÇÕES**

### **Pacientes idosos**

Alguns pacientes idosos podem ser especialmente responsivos ao tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Recomenda-se avaliação da função dos rins no início do tratamento.

### **- Restrições a grupos de risco**

#### **Pacientes com sistema renina-angiotensina hiperestimulado**

São recomendados cuidados especiais no tratamento de pacientes com o sistema renina-angiotensina hiperestimulado (ver item "DOSAGEM"). Estes pacientes estão sob risco de uma queda aguda pronunciada da pressão sanguínea e deterioração da função dos rins devido à inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA), especialmente quando um inibidor da ECA é administrado pela primeira vez ou é administrado em uma dose maior pela primeira vez. Doses iniciais ou aumento destas doses iniciais devem ser acompanhados por meio de monitorização rigorosa da pressão sanguínea até que se exclua a possibilidade de redução aguda da pressão sanguínea.

A ativação significativa do sistema renina-angiotensina pode ser prevista, por exemplo:

- em pacientes com aumento severo da pressão arterial (hipertensão severa) e, principalmente, com hipertensão maligna. A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- em pacientes com concomitante e particularmente severa insuficiência cardíaca. Em caso de insuficiência grave do coração, a fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- em pacientes com impedimento hemodinamicamente relevante do influxo ou do efluxo ventricular esquerdo (por exemplo: obstrução da válvula aórtica ou da válvula mitral). A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- em pacientes com obstrução da artéria renal hemodinamicamente relevante. A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial, ver também item Monitorização da função renal;
- em pacientes pré-tratados com diuréticos, nos quais a interrupção do tratamento ou a redução da dose de diurético não é possível, a fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- em pacientes que apresentam ou podem desenvolver deficiência hídrica ou salina (como resultado da ingestão insuficiente de sais ou líquidos, ou como resultado de diarreia, vômito ou sudorese excessiva, nos casos em que a reposição de sal ou líquidos é inadequada).

Geralmente recomenda-se que, quadros de desidratação, perda significativa de fluidos corpóreos (hipovolemia) ou deficiência de sal sejam corrigidos antes do início da terapia (em pacientes com insuficiência do coração, entretanto, isto deve ser cuidadosamente avaliado em relação ao risco de sobrecarga de volume). Quando essas condições tornarem-se clinicamente relevantes, o tratamento com TRIATEC® D somente deverá ser iniciado ou continuado se medidas apropriadas forem tomadas concomitantemente para prevenir uma excessiva redução da pressão arterial e deterioração da função dos rins.

### **Pacientes com risco especial de queda acentuada da pressão sanguínea**

A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial em pacientes que apresentam risco de queda acentuada indesejável da pressão sangüínea (ex. pacientes com estenoses de artérias coronarianas ou artérias cerebrais hemodinamicamente relevantes).

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### - Associações contra-indicadas

Tratamentos extracorporais que façam o sangue entrar em contato com superfícies negativamente carregadas como no caso de diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (membranas de poliácridonitrila) e aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano pode acarretar em risco de reações anafilactóides severas.

### - Associações não-recomendadas

**Sais de potássio e diuréticos poupadores de potássio:** é possível que haja aumento da concentração de potássio no sangue. Monitorização médica cautelosa é requerida quando o tratamento é concomitante com diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona) ou com sais de potássio.

### - Associações que exigem precauções no uso

**Agentes anti-hipertensivos e outras substâncias com potencial anti-hipertensivo (ex.: nitratos, antidepressivos tricíclicos e anestésicos):** a potencialização do efeito anti-hipertensivo deve ser prevista (em relação aos diuréticos: ver também itens "PRECAUÇÕES", "REAÇÕES ADVERSAS" e "DOSAGEM").

**Vasoconstritores simpatomiméticos:** podem reduzir o efeito anti-hipertensivo de TRIATEC® D. Recomenda-se cuidadosa monitorização médica da pressão sangüínea. Além disso, o efeito dos vasopressores simpatomiméticos pode ser atenuado pela hidroclorotiazida.

**Alopurinol, imunossupressores, corticosteróides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o perfil hematológico:** possibilidade aumentada de ocorrência de reações hematológicas (ver item "ADVERTÊNCIAS").

**Sais de lítio:** redução da excreção de lítio. Isto pode levar ao aumento dos níveis de lítio no sangue e ao aumento da sua toxicidade. Portanto, os níveis de lítio devem ser monitorizados.

**Agentes antidiabéticos (medicamentos como insulina e derivados de sulfoniluréia):** os inibidores da ECA podem reduzir a resistência à insulina. Em casos isolados, esta redução pode resultar em reações hipoglicêmicas, ou seja, queda dos níveis de açúcar no sangue, em pacientes tratados concomitantemente com antidiabéticos. A hidroclorotiazida pode atenuar o efeito dos antidiabéticos. É necessária monitorização cautelosa dos níveis de açúcar no sangue na fase inicial da co-administração.

### Associações a serem consideradas

**Antiinflamatórios não-esteroidais (por exemplo: indometacina) e ácido acetilsalicílico:** possível atenuação do efeito de TRIATEC® D, bem como desenvolvimento de insuficiência aguda dos rins ou aumento do potássio no sangue.

**Heparina:** possível aumento da concentração de potássio no sangue.

**Corticosteróides, carbenoxolonas, grandes quantidades de alcaçuz, o uso prolongado de laxantes e outros agentes espoliadores de potássio:** podem levar ao desenvolvimento de hipopotassemia, ou seja, redução acentuada dos níveis de potássio no sangue.

**Preparações digitálicas:** possível intensificação da toxicidade dos digitálicos como resultado de alterações nas concentrações eletrolíticas (ex.: hipopotassemia, hipomagnesemia).

**Metildopa:** possível hemodiálise.

**Administração enteral de substâncias trocadoras de íons tais como a colestiramina:** absorção reduzida da hidroclorotiazida.

**Relaxantes musculares do tipo curare:** possível intensificação e prolongamento do efeito relaxante muscular.

**Álcool:** ramipril pode aumentar a vasodilatação e conseqüentemente potencializar o efeito do álcool.

**Sal:** possível atenuação do efeito anti-hipertensivo pela ingestão aumentada de sal na dieta.

**Terapia dessensibilizante:** a possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilactóides causadas por veneno de insetos estão aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que este efeito também pode ocorrer com outros alérgenos.

#### **Alimentos**

A absorção de ramipril não é significativamente afetada por alimentos.

#### **Exames de laboratório**

Teste de função paratireoideana: a hidroclorotiazida estimula a reabsorção renal de cálcio e pode levar à hipercalcemia. Isto deve ser considerado quando da condução de testes de função paratireoideana.

#### **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

TRIA TEC<sup>®</sup> D deve ser deglutido inteiro com uma quantidade suficiente de líquido (aproximadamente, meio copo de água).

TRIA TEC<sup>®</sup> D pode ser ingerido antes, durante ou após as refeições. Geralmente, recomenda-se que, de acordo com a prescrição, seja ingerido no café da manhã em dose única diária.

#### **DOSAGEM**

A posologia é baseada no efeito anti-hipertensivo desejado e na tolerabilidade dos pacientes ao fármaco. A terapia com TRIA TEC<sup>®</sup> D é geralmente a longo prazo. A duração do tratamento é determinada pelo médico.

A seguinte posologia aplica-se quando da ausência de situações especiais definidas abaixo:

A posologia inicial usual é de 1/2 comprimido de TRIA TEC<sup>®</sup> D diariamente. Se necessário, a dose poderá ser aumentada em intervalos de 2 a 3 semanas, até um máximo permitido de 2 comprimidos ao dia. Na maioria dos casos, a pressão sangüínea será reduzida suficientemente após 1/2 a 1 comprimido de TRIA TEC<sup>®</sup> D 5 mg por dia.

#### **- Situações especiais**

##### **Posologia em pacientes tratados previamente com diuréticos**

Nos pacientes tratados previamente com diuréticos, deve-se tomar o cuidado de descontinuarlo no mínimo 2 a 3 dias ou mais (dependendo da duração da ação do diurético) antes de se iniciar o tratamento com TRIA TEC<sup>®</sup> D, ou que seja, deve-se pelo menos reduzir gradativamente a dose deste.

O médico decidirá, em cada caso individualmente, se a descontinuação ou redução da dose é possível e em quanto tempo deverá ocorrer.

Se a descontinuação não for possível, o tratamento deverá ser iniciado com a dose mínima de ramipril (1,25 mg/dia de TRIATEC<sup>®</sup>) em monoterapia. Subseqüentemente, deve-se proceder à mudança para uma dose inicial não superior a 1/2 comprimido de TRIATEC<sup>®</sup> D 5 mg.

### **Posologia em pacientes com insuficiência dos rins**

Depuração de creatinina entre 60 e 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea: o tratamento deve começar com ramipril (TRIA TEC<sup>®</sup>) isoladamente em dose diária de 1,25 mg. Após o gradual aumento da dose de ramipril, a terapêutica com TRIATEC<sup>®</sup> D é iniciada com uma dose diária de 1/2 comprimido de TRIATEC<sup>®</sup> D 5 mg, administrada uma vez ao dia. A dose diária máxima permitida nesses pacientes é de 1 comprimido de TRIATEC<sup>®</sup> D 5 mg.

Quando não for possível a obtenção do *clearance* de creatinina, ele pode ser calculado baseado no nível de creatinina sérica aplicando-se a seguinte fórmula (equação de Cockcroft):

*Depuração de creatinina (mL/min):*

**(Homens)** = Peso corpóreo (Kg) x (140 - idade em anos) / 72 x creatinina sérica (mg/dL)

**(Mulher)** = Multiplique o produto da equação acima por 0,85

**Caso haja esquecimento de administração (dose omitida) consulte imediatamente seu médico.**

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

### **ASPECTO FÍSICO**

Comprimidos brancos a quase brancos com sulco central.

### **CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS**

Ver item ASPECTO FÍSICO.

### **QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

Como TRIATEC<sup>®</sup> D é um agente anti-hipertensivo, muitas das suas reações adversas são efeitos secundários à sua ação de redução da pressão sangüínea que resulta na contra-regulação adrenérgica ou na hipo-perfusão corpórea. Numerosos outros efeitos (por exemplo, efeitos no balanço eletrolítico, algumas reações anafilactóides ou reações inflamatórias das membranas mucosas) ocorrem devido à inibição da ECA ou a outras ações farmacológicas do ramipril ou da hidroclorotiazida.

As seguintes reações adversas foram observadas durante a terapia com TRIATEC<sup>®</sup> D, seus constituintes ramipril e hidroclorotiazida, outros inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou diuréticos semelhantes, podendo, portanto, ocorrer:

### **Sistema cardiovascular e sistema nervoso**

Raramente podem ocorrer sintomas e reações leves como: dor de cabeça, alterações do equilíbrio, taquicardia, fraqueza, sonolência, superficialização de consciência ou diminuição da capacidade de reação.

Em casos raros podem ocorrer sintomas leves e reações como edema periférico, rubor, vertigem, zumbidos, fadiga, nervosismo, depressão, tremor, agitação, alterações visuais, alterações do sono, confusão, ansiedade, impotência erétil transitória, palpitações, sudorese, alterações auditivas, sonolência, regulação ortostática alterada, assim como reações graves como angina pectoris, arritmias cardíacas e síncope.

Pode ocorrer raramente queda grave da pressão arterial ou precipitação ou intensificação do fenômeno de Raynaud, assim como, em casos isolados, isquemia cerebral ou miocárdica, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral isquêmico, exacerbação das alterações de perfusão devido à obstrução vascular ou parestesia.

### **Rins e balanço eletrolítico**

Raramente podem ocorrer aumento dos níveis de uréia e creatinina no sangue e alteração da função nos rins, em casos isolados pode ocorrer progressão da insuficiência aguda nos rins.

Em casos isolados, nefrite intersticial pode desenvolver-se durante terapia com a hidroclorotiazida.

Em casos isolados, a existência prévia de proteinúria pode ser deteriorada, embora inibidores da ECA geralmente reduzam a proteinúria (presença de proteínas na urina).

TRIA TEC<sup>®</sup> D pode causar ou contribuir para um declínio na concentração de sódio no sangue, principalmente quando associado a um regime de restrição de sal. A hidroclorotiazida pode contribuir ou levar ao desenvolvimento de hipocloremia, hipomagnesemia, e também hipercalemia, ou seja, queda dos níveis de cloro, magnésio e aumento de cálcio no sangue. Além disso, TRIA TEC<sup>®</sup> D pode contribuir para o desenvolvimento ou agravamento de uma alcalose metabólica.

Raramente o componente ramipril pode causar ou contribuir para um aumento na concentração de potássio no sangue, enquanto o componente hidroclorotiazida pode causar ou contribuir para um declínio desta concentração. Assim sendo, durante terapia com TRIA TEC<sup>®</sup> D é possível ocorrer tanto aumento como diminuição nos níveis de potássio.

Sinais gerais de distúrbios no balanço eletrolítico incluem: cansaço, dor de cabeça, tonturas, sonolência, confusão, apatia, câibra muscular, tetania, além de fraqueza muscular, distúrbios gastrintestinais e sede intensificada.

Particularmente no começo do tratamento, pode ocorrer um aumento transitório na excreção de fluidos. Isto pode ser a expressão do efeito diurético da hidroclorotiazida como também uma compensação cardíaca. Se houver desenvolvimento de perda de líquidos particularmente em pacientes idosos pode ocorrer: concentração do sangue ou, em casos especialmente graves, trombose.

### **Trato respiratório, reações anafiláticas/anafilactóides e na pele**

Comumente ocorre tosse seca irritativa (não-produtiva). Esta tosse geralmente piora à noite e durante períodos de descanso (isto é, quando a pessoa está deitada), sendo mais freqüente em mulheres e não-fumantes.

Raramente podem ocorrer congestão nasal, sinusite, bronquite, broncoespasmo e dispnéia.

A administração de hidroclorotiazida pode induzir a pneumonite e edema pulmonar, possivelmente como resultado de reação alérgica.

Excepcionalmente pode ocorrer angioedema leve farmacologicamente mediado (a incidência de angioedema relacionado a inibidores da ECA parece ser maior em negros, isto é em afro-caribenhos, comparativamente a pacientes não-negros). Reações graves deste tipo ou de outros, reações anafiláticas/anafilatóides ao ramipril ou a qualquer um dos outros componentes (não mediadas farmacologicamente) são raras.

Reações na pele e nas mucosas, como exantema, prurido ou urticária são pouco comuns. Em casos isolados pode ocorrer o desenvolvimento de exantema maculopapular, pênfigo, exarcebação psoriática, psoriasiforme, exantema e enantema penfigóide ou liquenóide, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, alopecia, onicolise ou fotossensibilidade.

Existe a possibilidade de ocorrência de reações anafiláticas à hidroclorotiazida.

A possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilatóides causadas por veneno de insetos podem ser aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que este efeito também possa ocorrer com outros alérgenos.

### **Trato digestivo e sistema hepático**

Excepcionalmente podem ocorrer: náuseas, elevação do nível sangüíneo das enzimas do fígado e/ou da bilirrubina, assim como icterícia colestática. Raramente pode ocorrer secura da boca, glossite, reações inflamatórias da cavidade oral e do trato gastrintestinal, desconforto abdominal, dor gástrica (incluindo dor semelhante à gástrica), alterações digestivas, constipação, diarreia, vômito e aumento dos níveis das enzimas pancreáticas. Em casos isolados podem ocorrer pancreatite e danos no fígado (incluindo insuficiência aguda do fígado).

### **Reações hematológicas**

Raramente pode ocorrer redução leve (em casos isolados, graves) da contagem de hemácias, conteúdo de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas. Podem ocorrer agranulocitose, pancitopenia e depressão da medula óssea.

Reações hematológicas relacionadas aos inibidores da ECA são mais prováveis de ocorrerem em pacientes com alteração da função dos rins e com doenças concomitantes do colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia), ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico (ver item "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS" e "ADVERTÊNCIA").

Em casos isolados, pode ocorrer desenvolvimento de anemia hemolítica.

### **Outras reações adversas**

Excepcionalmente pode ocorrer conjuntivite, assim como, raramente, câibra muscular, redução da libido, perda do apetite e alterações do paladar (por exemplo: gosto metálico) e do olfato ou perda parcial ou algumas vezes completa do paladar.

Em casos isolados podem ocorrer vasculites, mialgia, artralgia, febre e eosinofilia, assim como contagem elevada de anticorpos antinucleares. Numa relação temporal com a administração de hidroclorotiazida, foi descrito o desenvolvimento de lúpus eritematoso.

Durante o tratamento com a hidroclorotiazida - e, por conseqüência, com TRIATEC® D - pode ocorrer aumento na concentração sangüínea de ácido úrico. Isto pode levar a crises de gota, principalmente naqueles pacientes nos quais os níveis de ácido úrico já são elevados.

A hidroclorotiazida pode diminuir a tolerância à glicose, podendo levar a uma deterioração das condições metabólicas em pacientes com *diabetes mellitus*. Pode ocorrer a primeira manifestação de um *diabetes mellitus* latente.

A hidroclorotiazida pode causar um aumento nos níveis de colesterol e triglicérides.

## **O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

Os sintomas que a superdose pode causar são: diurese persistente, vasodilatação periférica excessiva (com hipotensão acentuada e choque), bradicardia, alterações eletrolíticas, insuficiência dos rins, arritmias cardíacas, alterações de consciência incluindo coma, convulsões cerebrais, parestesia e íleo paralítico.

Em pacientes com obstrução do efluxo urinário (por exemplo, devido à hiperplasia prostática), uma diurese repentina pode induzir a uma retenção urinária aguda com sobre-distensão da bexiga.

**Em caso de superdose acidental, sempre procure atendimento médico de emergência. Enquanto aguarda socorro, permaneça deitado com as pernas elevadas.**

### **Tratamento**

Desintoxicação primária, por exemplo, por meio de lavagem gástrica, administração de adsorventes e sulfato de sódio (se possível durante os primeiros 30 min.). Em caso de queda da pressão arterial, a administração de agonistas alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos (por exemplo: norepinefrina e dopamina) ou angiotensina II (angiotensinamida), a qual está geralmente disponível somente em escassos laboratórios de pesquisa, deve ser considerada em adição à reposição hídrica e salina.

Não existem dados disponíveis sobre a eficácia de diurese forçada, alteração do pH urinário, hemofiltração ou diálise no aumento da velocidade de eliminação do ramipril ou do ramiprilato. Caso a diálise ou a hemofiltração sejam consideradas, ver item Contra-Indicações. A hidroclorotiazida é dialisável.

## **ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

TRIA TEC<sup>®</sup> D deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

TRIA TEC<sup>®</sup> D apresenta propriedades anti-hipertensivas e diuréticas. O ramipril e a hidroclorotiazida são utilizados isoladamente ou em combinação na terapia anti-hipertensiva. Seus efeitos anti-hipertensivos são complementares.

Os efeitos de diminuição da pressão arterial dos dois componentes são aproximadamente aditivos, enquanto que a perda de potássio que acompanha a ação da hidroclorotiazida é atenuada com o uso de ramipril.

### **Modo de ação**

#### **- Ramipril**

O ramiprilato, metabólito ativo do pró-fármaco ramipril, inibe a enzima dipeptidilcarboxipeptidase I (sinônimos: enzima conversora de angiotensina (ECA), cininase II). No plasma e tecidos, esta enzima catalisa a conversão de angiotensina I em angiotensina II (substância vasoconstritora ativa), assim como o esgotamento da bradicinina (substância vasodilatadora ativa).

A redução da formação de angiotensina II e a inibição do esgotamento de bradicinina leva à vasodilatação.

Como a angiotensina II também estimula a liberação de aldosterona, o ramiprilato promove redução da secreção de aldosterona. O aumento da atividade de bradicinina contribui, provavelmente, para os efeitos cardio-protetor e endotélio-protetor observados em estudos com animais. Ainda não está estabelecida a relação destes efeitos com certas reações adversas (por exemplo: tosse irritativa).

Os inibidores da ECA são eficazes mesmo em pacientes com hipertensão de baixa renina. A resposta média ao inibidor da ECA em monoterapia foi menor em pacientes negros (afro-caribenhos) hipertensos (geralmente população hipertensa de baixa renina) do que em pacientes não-negros.

#### **- Hidroclorotiazida**

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. Inibe a reabsorção de sódio e de cloreto no túbulo distal. A excreção renal aumentada destes íons é acompanhada pelo aumento do débito urinário (devido à ligação osmótica da água). Ocorre aumento da excreção de potássio e magnésio e diminuição da excreção de ácido úrico. Altas doses resultam em aumento da excreção de bicarbonatos e em caso de tratamentos prolongados há diminuição da excreção de cálcio.

Os possíveis mecanismos de ação anti-hipertensiva da hidroclorotiazida podem ser: o balanço sódico modificado, redução do volume aquoso extracelular e do volume plasmático, alteração na resistência vascular renal, bem como resposta reduzida a norepinefrina e angiotensina II.

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

##### **- Ramipril**

A administração de ramipril causa redução acentuada da resistência arterial periférica. Geralmente, não ocorrem alterações significativas no fluxo plasmático renal e na taxa de filtração glomerular.

A administração de ramipril em pacientes com hipertensão promove redução da pressão sanguínea na posição supina e na posição ereta, sem causar aumento compensatório na frequência cardíaca.

Na maioria dos pacientes, o início do efeito anti-hipertensivo de uma dose única torna-se aparente após 1 ou 2 horas da administração oral, sendo que o efeito máximo geralmente é alcançado 3 a 6 horas após essa administração. A duração do efeito anti-hipertensivo de uma dose única é de geralmente 24 horas.

O efeito anti-hipertensivo máximo com a administração contínua de ramipril é geralmente observado após 3 a 4 semanas. Foi demonstrado que o efeito anti-hipertensivo é mantido em tratamentos prolongados durante dois anos.

A interrupção abrupta de ramipril não produz aumento rebote rápido e excessivo na pressão sanguínea.

##### **- Hidroclorotiazida**

A excreção de água e eletrólitos inicia-se aproximadamente 2 horas após a administração do medicamento, alcança seu pico após 3 a 6 horas e dura de 6 a 12 horas.

O início da ação anti-hipertensiva ocorre após 3 a 4 dias e pode durar até uma semana após a interrupção do tratamento.

Em tratamentos de longa duração, o efeito de diminuição da pressão sanguínea é também observado em doses menores do que aquelas necessárias para o efeito diurético.

O efeito de diminuição da pressão arterial é acompanhado por um discreto aumento da fração filtrada, da resistência vascular renal e da atividade da renina plasmática.

Altas doses únicas de hidroclorotiazida causam diminuição do volume plasmático, da taxa de filtração glomerular, do fluxo plasmático renal e da pressão arterial sangüínea média.

Durante tratamentos de longa duração com doses baixas, o volume plasmático permanece diminuído, enquanto que o débito cardíaco e a taxa de filtração glomerular retornam aos níveis de pré-tratamento. A pressão arterial média permanece baixa e há diminuição da resistência vascular.

Os diuréticos tiazídicos podem inibir a lactação.

## **Propriedades farmacocinéticas**

### **- Ramipril**

O pró-fármaco ramipril é submetido a extenso metabolismo hepático de primeira passagem, que é essencial para a formação de seu único metabólito ativo ramiprilato (por hidrólise, que ocorre principalmente no fígado). Em adição a esta ativação em ramiprilato, o ramipril é glicuronizado e transformado em ramipril dicetopiperazina (éster). O ramiprilato é glicuronizado, bem como transformado em ramiprilato dicetopiperazina (ácido).

O resultado desta ativação/metabolização do pró-fármaco é a biodisponibilização de aproximadamente 20% da dose administrada oralmente de ramipril.

A biodisponibilidade do ramiprilato após administração oral de 2,5 e 5 mg de ramipril é aproximadamente 45% quando comparado com sua disponibilidade após administração intravenosa das mesmas doses.

Após a administração oral de 10 mg de ramipril marcado radioativamente, aproximadamente 40% da radioatividade total é excretada nas fezes e aproximadamente 60% na urina. Após administração intravenosa de ramipril, aproximadamente 50 a 60% das doses foram detectadas na urina (como ramipril e seus metabólitos); aproximadamente 50% foi aparentemente eliminado por vias não-renais. Após administração intravenosa do ramiprilato aproximadamente 70% da substância e de seus metabólitos foram encontrados na urina – indicando uma eliminação de ramiprilato de aproximadamente 30% por via não-renal. Após a administração oral de 5 mg de ramipril em pacientes com drenagem dos ductos biliares, aproximadamente a mesma quantidade de ramipril e seus metabólitos foi excretada pela urina e pela bile durante as primeiras 24 horas.

Aproximadamente 80 a 90% dos metabólitos encontrados na urina e na bile foram identificados como ramiprilato ou metabólitos do ramiprilato. Ramipril glicuronídeo e ramipril dicetopiperazina representaram aproximadamente 10 a 20% da quantidade total, enquanto que a quantidade de ramipril não metabolizado foi de aproximadamente 2%.

Estudos realizados em animais durante a fase de amamentação demonstraram que o ramipril passa para o leite materno.

O ramipril é rapidamente absorvido após a administração oral. Como determinado por meio da recuperação da radioatividade na urina, que representa apenas uma das vias de eliminação, a absorção de ramipril é de pelo menos 56%. A administração de ramipril concomitantemente a alimentos não apresenta efeito relevante sobre a absorção.

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 hora após a administração oral. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1 hora. As concentrações plasmáticas máximas de ramiprilato são atingidas em 2 a 4 horas após a administração oral de ramipril.

O declínio das concentrações plasmáticas do ramiprilato é de modo polifásico. A meia-vida da distribuição inicial e da fase de eliminação é de aproximadamente 3 horas. É seguida por uma fase intermediária (meia-vida de aproximadamente 15 horas) e por uma fase terminal com concentrações plasmáticas de ramiprilato muito baixas e com meia-vida de aproximadamente 4 a 5 dias.

A fase terminal está relacionada à dissociação lenta do ramiprilato da sua ligação estrita, mas saturável, à ECA.

Apesar da longa fase terminal, a dose única diária maior ou igual a 2,5 mg de ramipril promove concentrações plasmáticas de ramiprilato no estado de equilíbrio após aproximadamente 4 dias. A meia-vida "efetiva", que é relevante para a determinação da dose, é de 13 a 17 horas sob administração de doses múltiplas.

Após administração intravenosa, o volume de distribuição sistêmica de ramipril é de aproximadamente 90 L e o volume de distribuição sistêmica relativa do ramiprilato é de aproximadamente 500 L.

Em estudos *in vitro*, o ramiprilato demonstrou constantes inibitórias gerais de 7 pmol/L e meia-vida de dissociação da ECA de 10,7 horas, que indicam alta potência.

As taxas de ligação à proteína do ramipril e do ramiprilato são de aproximadamente 73% e 56%, respectivamente.

Em voluntários sadios com idade entre 65 e 76 anos, os parâmetros farmacocinéticos do ramipril e do ramiprilato são semelhantes aos de voluntários sadios jovens.

A excreção renal do ramiprilato é reduzida em pacientes com alterações da função renal e o *clearance* renal do ramiprilato é proporcionalmente relacionado ao *clearance* da creatinina. Isso resulta na elevação das concentrações plasmáticas de ramiprilato, que diminuem de maneira mais lenta do que em pessoas com função renal normal.

A alteração da função hepática retarda a ativação de ramipril em ramiprilato quando são administradas doses elevadas (10 mg) de ramipril, resultando na elevação dos níveis plasmáticos de ramipril e na diminuição da eliminação de ramiprilato.

Assim como em pessoas saudáveis e pacientes com hipertensão, também não foi observado acúmulo relevante de ramipril e ramiprilato após administração oral de 5 mg de ramipril uma vez ao dia, durante 2 semanas, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

#### **- Hidroclorotiazida**

Aproximadamente 70% da hidroclorotiazida é absorvida após administração oral, apresentando biodisponibilidade de aproximadamente 70%.

A concentração máxima de 70 ng/mL foi alcançada de 1,5 a 4 horas após administração oral de 12,5 mg de hidroclorotiazida, a concentração máxima de 142 ng/mL é alcançada de 2 a 5 horas após a administração oral de 25 mg de hidroclorotiazida e a concentração máxima de 260 ng/mL é atingida de 2 a 4 horas após a administração oral de 50 mg de hidroclorotiazida. Aproximadamente 40% da hidroclorotiazida é ligada às proteínas plasmáticas.

A hidroclorotiazida é quase que totalmente excretada (mais de 95%) pela via renal na forma inalterada. Após administração de dose oral única, 50 a 70% é excretada dentro de 24 horas. É possível detectar na urina quantidades da substância em menos de 60 minutos de sua administração.

A meia-vida de eliminação é de 5 a 6 horas. No caso de insuficiência renal, a excreção é reduzida e a meia-vida prolongada. O *clearance* renal da hidroclorotiazida é intimamente correlacionado ao *clearance* de creatinina. Em pacientes com taxa de filtração glomerular menor do que 10 mL/min, apenas 10% da dose administrada foi encontrada na urina. Estudos mais recentes indicam que parte do fármaco é excretada por via não-renal (bile).

A hidroclorotiazida passa em pequenas quantidades para o leite materno.

Não foram observadas alterações relevantes na farmacocinética da hidroclorotiazida na cirrose hepática. Não há estudos disponíveis de farmacocinética em pacientes com insuficiência cardíaca.

#### **- Ramipril / hidroclorotiazida**

Quando ramipril e hidroclorotiazida são administrados conjuntamente, não há influência na biodisponibilidade dos componentes isoladamente.

Pode-se considerar como bioequivalentes a combinação de doses fixas de comprimidos de 5 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida e a combinação livre de cápsulas de 5 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida.

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

#### **Toxicidade aguda**

##### **- Ramipril**

Como o ramipril apresenta DL<sub>50</sub> maior que 10.000 mg/Kg de peso corpóreo em camundongos e ratos e acima de 1.000 mg/Kg de peso corpóreo em cães da raça *beagle*, considera-se que a administração oral de ramipril seja isenta de toxicidade aguda.

##### **- Hidroclorotiazida**

Em estudos de toxicidade aguda em camundongos, a DL<sub>50</sub> (após administração oral) é maior que 10.000 mg/Kg de peso corpóreo e 884 mg/Kg de peso corpóreo após administração intravenosa.

Em ratos a DL<sub>50</sub> aguda após administração oral é maior que 10.000 mg/Kg de peso corpóreo, e após administração intraperitoneal é de 3.130 mg/Kg de peso corpóreo.

Em coelhos a DL<sub>50</sub> aguda após administração intravenosa foi de 461 mg/Kg de peso corpóreo e em cães foi de aproximadamente 1.000 mg/Kg de peso corpóreo. Cães toleraram doses  $\geq$  2.000 mg/Kg de peso corpóreo após administração oral sem demonstrarem qualquer sinal de toxicidade.

##### **- Ramipril / hidroclorotiazida**

A DL<sub>50</sub> oral em ratos e camundongos é maior que 10.000 mg/Kg de peso corpóreo, ou seja, a combinação de ramipril / hidroclorotiazida (1:5) é totalmente isenta de toxicidade aguda. Isso é consistente com os resultados do teste de toxicidade aguda com cada substância isoladamente.

#### **Toxicidade crônica**

Ramipril: estudos envolvendo administração crônica foram conduzidos em ratos, cães e macacos. Em ratos, as doses diárias da ordem de 40 mg/Kg de peso corpóreo resultaram em alteração nos eletrólitos plasmáticos e em anemia. Em doses diárias  $\geq$  3,2 mg/Kg de peso corpóreo houve algumas evidências de alteração na morfologia renal (atrofia do túbulo distal). Entretanto, esses efeitos podem ser explicados em termos farmacodinâmicos e são característicos da classe da substância. Doses diárias de 2 mg/Kg de peso corpóreo foram toleradas por ratos sem que houvesse ocorrência de efeitos tóxicos. A atrofia tubular é encontrada em ratos, porém não em cães e macacos.

Foi observado um alargamento pronunciado do aparelho justaglomerular como expressão da atividade farmacodinâmica do ramipril (um sinal de aumento da produção de renina como reação à redução da formação de angiotensina II) em cães e macacos - especialmente quando foram administradas doses diárias  $\geq 250$  mg/Kg de peso corpóreo. Também foram encontradas indicações de alteração dos eletrólitos plasmáticos e alterações do perfil sanguíneo em cães e macacos. Cães e macacos toleraram doses diárias de 2,5 mg/Kg de peso corpóreo e 8 mg/Kg de peso corpóreo, respectivamente, sem que fossem observados efeitos tóxicos.

**Hidroclorotiazida:** Foram realizados estudos de toxicidade oral subcrônica (subaguda) em ratos com doses diárias de 500, 1000 e 2000 mg/Kg de peso corpóreo (cinco dias por semana durante um período de três semanas) que não produziram sinais de efeito tóxico da substância; tais fatalidades ocorridas foram atribuídas a pneumonias.

Em estudos conduzidos em cães que receberam doses diárias de 250, 500 e 1.000 mg/Kg de peso corpóreo durante um período de 8 semanas, nenhum evento sério foi observado com exceção da alteração no balanço eletrolítico.

Estudos de toxicidade crônica que foram conduzidos em ratos recebendo doses orais de até 2.000 mg/Kg de peso corpóreo durante 5 dias/semana durante um período de 26 semanas não revelaram sinais de efeito tóxico da substância e nenhuma alteração foi notada que possa ser atribuída à substância durante a investigação pós-morte.

Durante um período de 26 semanas, cães receberam diariamente doses de 125, 250 e 500 mg/Kg de peso corpóreo (entretanto, no grupo de 500 mg a medicação foi interrompida após a sétima semana por 11 semanas).

Houve uma pequena redução do potássio plasmático. Além disso, durante o curso da investigação macroscópica, pequenas quantidades de precipitados amarelo-cristalinos foram encontradas nas bexigas de 2 dos 12 cães. As investigações histomorfológicas não revelaram nenhum distúrbio que possa ser atribuído à substância.

- **Ramipril / hidroclorotiazida:** com exceção das alterações no balanço eletrolítico, os estudos conduzidos em ratos e macacos não produziram nenhum achado notável.

## **Toxicidade reprodutiva**

### **- Ramipril**

Estudos de toxicidade reprodutiva foram conduzidos em ratos, coelhos e macacos e não evidenciaram nenhuma propriedade teratogênica.

A fertilidade não foi alterada tanto nas fêmeas quanto nos machos.

A administração de doses de ramipril  $\geq 50$  mg/Kg de peso corpóreo em ratas durante o período fetal e o período de amamentação produziu danos renais irreversíveis (dilatação da pelvis renal) na prole.

Quando inibidores da ECA foram administrados a mulheres durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez, foram observados efeitos tóxicos nos fetos e recém-nascidos, incluindo - às vezes em conjunto com oligodrâmnios (provavelmente como resultado de alteração da função renal fetal) - deformidades crânio-faciais, hipoplasias pulmonares, contraturas nos membros fetais, hipotensão, anúria, insuficiência renal irreversível e reversível, assim como óbito. Também foram relatados em humanos partos prematuros, crescimento intra-uterino retardado e persistência do ducto de Botallo. Entretanto, não é conhecido se estes fenômenos são uma conseqüência da exposição aos inibidores da ECA.

### **- Hidroclorotiazida**

Em estudos conduzidos em animais, a hidroclorotiazida atravessou a placenta. Estudos conduzidos em camundongos, ratos e coelhos não produziram indicação de efeito teratogênico.

Houve um estudo no qual 7.500 gestantes utilizaram hidroclorotiazida. Destas, 107 medicaram-se com hidroclorotiazida no primeiro trimestre de gestação.

Tem-se a suspeita de desenvolvimento de trombopenia neonatal após administração de hidroclorotiazida na segunda metade da gestação.

Existe a possibilidade de a alteração no balanço eletrolítico em gestantes afetar o feto.

### **- Ramipril/hidroclorotiazida**

Em estudos de embriotoxicidade, esta combinação foi administrada durante a fase crítica da organogênese: em ratas, com doses diárias de 1, 10, 150, 600 ou 2.400 mg/Kg de peso corpóreo e com coelhas, com doses diárias de 0,96; 2,40; ou 6,00 mg/Kg de peso corpóreo.

A hidroclorotiazida foi estudada de maneira similar isoladamente em doses diárias de 125, 500 ou 2.000 mg/Kg de peso corpóreo em ratas, e em doses diárias de 2 mg/Kg de peso corpóreo em coelhas; estas doses correspondem às proporções de hidroclorotiazida contidas na combinação de altas doses.

Em estudos conduzidos em ratas com cria, a combinação foi administrada nas doses de 1 mg/Kg e 10 mg/Kg de peso corpóreo sem complicações. Doses  $\geq$  150 mg/Kg de peso corpóreo mostraram efeitos tóxicos nestas ratas e resultaram em redução da alimentação e desenvolvimento de peso. Os pesos do coração e do fígado foram reduzidos. Sintomas clínicos de toxicidade e óbitos ocorreram com administração de doses de 2.400 mg/Kg de peso corpóreo.

Nas doses  $\geq$  150 mg/Kg de peso corpóreo, houve aumento da excreção urinária e após 2.400 mg/Kg de peso corpóreo os pesos dos rins foram discretamente aumentados. Esses efeitos são atribuídos à ação farmacodinâmica da hidroclorotiazida.

O desenvolvimento do embrião não é afetado pela dose de 1 mg/Kg de peso corpóreo. Doses  $\geq$  10 mg/Kg de peso corpóreo resultaram em discreto retardo do desenvolvimento do feto, o que se manifesta em ossificação esquelética atrasada e em doses  $\geq$  150 mg/Kg de peso corpóreo, em reduzido peso e altura. A placenta também teve seu peso reduzido.

Investigações morfológicas conduzidas em fetos revelaram aumento das ocorrências de dilatação da pélvis renal e do ureter, bem como aumento da ondulação e da espessura das costelas em doses  $\geq$  150 mg/Kg de peso corpóreo e em doses  $\geq$  600 mg/Kg de peso corpóreo, redução da curvatura da escápula e dos ossos dos membros.

Estes estudos com hidroclorotiazida isoladamente confirmam que o aumento do retardo do desenvolvimento fetal é devido à ação do diurético. As outras conclusões apontam uma ação conjunta dos dois componentes na combinação.

A administração da combinação em coelhas em doses de 0,96 mg/Kg de peso corpóreo resultou numa leve redução da ingestão de alimentação e estagnação do peso corpóreo. Entretanto, não houve efeito adverso no desenvolvimento intra-uterino da prole.

Após administrações de doses de 2,40 e 6,00 mg/Kg de peso corpóreo, as coelhas com cria reduziram sua ingestão de alimentos e água e perderam peso corpóreo; além disso, óbitos e abortos espontâneos ocorreram com esta dosagem e os fetos vivos mostraram discreto retardo do crescimento no nascimento. Não foi detectado nenhum sinal de anomalias externas ou de anomalias afetando órgãos internos e o esqueleto dos fetos que pudesse ser atribuído à administração combinada.

Quando a hidroclorotiazida foi administrada isoladamente em doses diárias de 2 mg/Kg de peso corpóreo foi tolerada pelas coelhas e pelos seus fetos.

Os dois estudos em ratas e coelhas revelaram que a combinação é de algum modo mais tóxica do que os componentes isolados, porém nenhum estudo revelou sinais de efeito teratogênico da combinação ou da hidroclorotiazida.

Estudos foram conduzidos em ratas para determinar a toxicidade peri e pós-natal da combinação; doses orais diárias de 10 e 60 mg/Kg de peso corpóreo foram administradas durante o último terço da gestação e durante as 3 semanas de lactação. Nas doses de 10 mg/Kg de peso corpóreo, a droga não apresentou efeito adverso na condição geral das ratas, no curso da gestação ou do parto e também não resultou em distúrbio nos desenvolvimentos intra-uterino e pós-natal da prole.

Após administração de 60 mg/Kg de peso corpóreo, as ratas reduziram discretamente sua ingestão de alimento e seus filhotes mostraram discreta redução de peso no nascimento e durante a primeira semana de vida em diante. No período subsequente, o desenvolvimento pós-natal dos filhotes não apresentou fatos notáveis. A incidência de dilatação da pélvis renal não apresentou aumento (como foi observado após administração de altas doses de ramipril).

Estudos de possível alteração da fertilidade e na capacidade reprodutiva não foram conduzidos com a combinação, pois nenhum efeito tóxico é esperado com base nos resultados dos componentes isoladamente.

### **Toxicidade imunológica**

#### **- Ramipril**

Estudos toxicológicos demonstraram que o ramipril não possui nenhum efeito imunotóxico.

### **Mutagenicidade**

#### **- Ramipril**

Testes extensivos de mutagenicidade utilizando vários sistemas de testes demonstraram que o ramipril não apresenta nenhuma propriedade mutagênica ou genotóxica.

#### **- Hidroclorotiazida**

Há evidências limitadas da genotoxicidade da hidroclorotiazida *in vitro*. Pode-se deduzir a partir dos dados *in vivo* que a substância não é mutagênica.

#### **- Ramipril/hidroclorotiazida**

Não foram realizados estudos de mutagenicidade com esta combinação, pois os resultados dos testes com cada componente isoladamente não demonstraram evidência de qualquer tipo de risco.

### **Carcinogenicidade**

#### **- Ramipril**

Estudos prolongados em ratos e camundongos não demonstraram nenhuma indicação de efeito tumorigênico.

Em ratos, túbulos renais com células oxifílicas e túbulos com hiperplasia celular oxifílica foram considerados como uma resposta às alterações funcionais e morfológicas e não como uma resposta neoplásica ou pré-neoplásica.

#### **- Hidroclorotiazida**

Um estudo de carcinogenicidade com hidroclorotiazida em camundongos produziu uma evidência equivocada da atividade carcinogênica em animais machos quando da administração de altas doses (na forma de uma incidência aumentada da neoplasia hepatocelular). Não houve evidências de carcinogenicidade em camundongos fêmea. Um estudo com hidroclorotiazida, em ratos e ratas, também não apresentou evidência de carcinogenicidade potencial.

Resumindo-se todos estes pontos, pode-se assumir que a hidroclorotiazida não apresenta potencial neoplásico.

#### **- Ramipril/hidroclorotiazida**

Estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos com esta combinação, uma vez que os resultados dos testes com cada componente isoladamente não demonstrou nenhuma evidência de tal risco.

### **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia da associação ramipril + hidroclorotiazida está comprovada nos seguintes estudos: "Study of the efficacy and safety of the combination ramipril 2.5 mg plus hydrochlorothiazide 12.5 mg in patients with mild-to-moderate hypertension: ATHES Study Group." (Genthon, R. 1994); "Combination of ramipril and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension-Part 2: an open long-term study of efficacy and safety." (Heidbreder, D. 1993) "Combination of ramipril and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension: part 1-a double-blind, comparative, multicenter study in nonresponders to ramipril monotherapy." (Heidbreder, D. 1992); "Short report: Ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design." (Scholze, J. 1993).

### **INDICAÇÕES**

Hipertensão arterial em pacientes nos quais o uso da associação ramipril/hidroclorotiazida esteja indicado.

### **CONTRA-INDICAÇÕES**

TRIA TEC<sup>®</sup> D não deve ser utilizado em casos de:

- hipersensibilidade ao ramipril, a qualquer outro inibidor da ECA, a hidroclorotiazida, a outros diuréticos tiazídicos, a sulfonamidas, ou qualquer um dos excipientes da fórmula;
- em pacientes com história de angioedema;
- pacientes com comprometimento severo da função renal, com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea e em pacientes sob diálise;
- pacientes com estenose bilateral da artéria renal hemodinamicamente relevante ou unilateral em rim único;
- pacientes com distúrbio significativo no balanço eletrolítico pode apresentar piora após tratamento com TRIA TEC<sup>®</sup> D (ex: hipopotassemia, hiponatremia ou hipercalemia);
- pacientes com comprometimento severo da função hepática;
- durante a gravidez;
- em lactantes.

O uso concomitante de inibidores da ECA e tratamentos extracorporais que façam o sangue entrar em contato com superfícies negativamente carregadas devem ser evitados, pois podem acarretar reações anafilatóides severas. Tais tratamentos extracorporais incluem diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo, poliácridonitrila) e aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano.

### **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

TRIA TEC<sup>®</sup> D deve ser deglutido inteiro com uma quantidade suficiente de líquido (aproximadamente, meio copo de água).

TRIA TEC<sup>®</sup> D pode ser ingerido antes, durante ou após as refeições. Geralmente, recomenda-se que TRIA TEC<sup>®</sup> D, de acordo com a prescrição, seja ingerido no café da manhã em dose única diária.

Depois de aberto, o medicamento deve ser mantido em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

## **POSOLOGIA**

A posologia é baseada no efeito anti-hipertensivo desejado e na tolerabilidade dos pacientes ao fármaco. A terapia com TRIA TEC<sup>®</sup> D é geralmente a longo prazo. A duração do tratamento é determinada pelo médico.

A seguinte posologia aplica-se quando da ausência de situações especiais definidas abaixo:

A posologia inicial usual é de 1/2 comprimido de TRIA TEC<sup>®</sup> D diariamente. Se necessário, a dose poderá ser aumentada em intervalos de 2 a 3 semanas, até um máximo permitido de 2 comprimidos ao dia. Na maioria dos casos, a pressão sangüínea será reduzida suficientemente após 1/2 a 1 comprimido de TRIA TEC<sup>®</sup> D 5 mg por dia.

### **- Situações especiais**

#### **Posologia em pacientes tratados previamente com diuréticos**

Nos pacientes tratados previamente com diuréticos, deve-se tomar o cuidado de descontinuarlo no mínimo 2 a 3 dias ou mais (dependendo da duração da ação do diurético) antes de se iniciar o tratamento com TRIA TEC<sup>®</sup> D, ou que seja, deve-se pelo menos reduzir gradativamente a dose deste.

O médico decidirá, em cada caso individualmente, se a descontinuação ou redução da dose é possível e em quanto tempo deverá ocorrer.

Se a descontinuação não for possível, o tratamento deverá ser iniciado com a dose mínima de ramipril (1,25 mg/dia de TRIA TEC<sup>®</sup>) em monoterapia. Subseqüentemente, deve-se proceder à mudança para uma dose inicial não superior a 1/2 comprimido de TRIA TEC<sup>®</sup> D (ramipril/hidroclorotiazida) 5 mg.

#### **Posologia em pacientes com insuficiência renal**

*Clearance* de creatinina entre 60 e 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea: o tratamento deve começar com ramipril (TRIA TEC<sup>®</sup>) isoladamente em dose diária de 1,25 mg. Após o gradual aumento da dose de ramipril, a terapêutica com TRIA TEC<sup>®</sup> D é iniciada com uma dose diária de 1/2 comprimido de TRIA TEC<sup>®</sup> D 5 mg, administrada uma vez ao dia. A dose diária máxima permitida nesses pacientes é de 1 comprimido de TRIA TEC<sup>®</sup> D 5 mg.

Quando não for possível a obtenção do *clearance* de creatinina, ele pode ser calculado baseado no nível de creatinina sérica aplicando-se a seguinte fórmula (equação de Cockcroft):

*Depuração de creatinina (mL/min):*

**(Homens)** = Peso corpóreo (Kg) x (140 - idade em anos) / 72 x creatinina sérica (mg/dL)

**(Mulher)** = Multiplique o produto da equação acima por 0,85

## **ADVERTÊNCIAS**

### **Angioedema de cabeça, pescoço ou extremidades**

Caso ocorra o desenvolvimento de angioedema durante o tratamento com inibidores da ECA, o mesmo deve ser interrompido imediatamente.

Angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote ou laringe têm sido relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA. O tratamento emergencial de angioedema com risco de vida inclui administração imediata de epinefrina (administração subcutânea ou intravenosa lenta), acompanhado de monitorização do ECG e da pressão sanguínea. Recomenda-se hospitalização e monitorização do paciente por no mínimo 12 a 24 horas e alta hospitalar somente após o desaparecimento completo dos sintomas.

### **Angioedema intestinal**

Angioedema intestinal tem sido relatado em pacientes tratados com inibidores da ECA. Esses pacientes se apresentaram com dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito); em alguns casos também ocorreram angioedema facial. Os sintomas de angioedema intestinal foram resolvidos após a interrupção da administração de inibidores da ECA.

Em pacientes com comprometimento severo da função renal, (*clearance* de creatinina menor que 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea) e em pacientes sob diálise.

### **Dirigindo veículos ou realizando outras tarefas que requeiram atenção**

Algumas reações adversas (por exemplo: alguns sintomas de redução da pressão sanguínea, tais como superficialização de consciência e vertigem) podem prejudicar a habilidade de concentração e reação do paciente e, portanto, constituem um risco em situações em que estas habilidades são importantes (por exemplo: dirigir veículos ou operar máquinas).

### **Risco de uso por via de administração não recomendada**

Não há estudos dos efeitos de TRIATEC® D administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

O tratamento com TRIATEC® D requer supervisão médica regular.

### **Monitorização da função renal**

Recomenda-se monitorização da função renal, principalmente nas primeiras semanas de tratamento. Uma monitorização cuidadosa é particularmente necessária em pacientes com:

- insuficiência cardíaca;
- doença vascular renal, incluindo pacientes com estenose unilateral de artéria renal hemodinamicamente relevante. Neste grupo de pacientes, mesmo um pequeno aumento da creatinina sérica pode ser indicativo de perda unilateral da função renal;
- alteração da função renal;
- transplante renal.

### **Monitorização eletrolítica**

Recomenda-se monitorização regular de sódio, potássio, cálcio e ácido úrico séricos e da glicemia. É necessária monitorização mais freqüente do potássio sérico em pacientes com alteração da função renal.

### **Monitorização hematológica**

A contagem de leucócitos deve ser monitorizada para detectar uma possível leucopenia. Avaliações mais freqüentes são recomendadas na fase inicial do tratamento, em pacientes com alteração da função renal, naqueles com doença de colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia) concomitante ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico (ver item "REAÇÕES ADVERSAS").

### **Gravidez**

TRIA TEC<sup>®</sup> D não deve ser administrado durante a gravidez. Portanto, a presença de gravidez deve ser excluída antes de se iniciar o tratamento com este produto. A gravidez deve ser evitada nos casos onde a alteração para o regime de tratamento sem inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e diuréticos for indispensável. Caso contrário existe risco de dano fetal.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

*Categoria de risco na gravidez: categoria D.*

### **Lactação**

Se o tratamento com TRIA TEC<sup>®</sup> D for necessário durante a lactação, a paciente não deverá amamentar para prevenir a ingestão pelo recém-nascido de pequenas quantidades de ramipril e hidroclorotiazida com o leite materno.

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Pacientes idosos**

Alguns pacientes idosos podem ser especialmente responsivos ao tratamento com inibidores da ECA. Recomenda-se avaliação da função renal no início do tratamento.

### **Crianças**

Não se dispõe de experiência suficiente com relação ao uso de TRIA TEC<sup>®</sup> D em crianças.

### **Grupos de risco**

#### **Pacientes com sistema renina-angiotensina hiperestimulado**

São recomendados cuidados especiais no tratamento de pacientes com o sistema renina-angiotensina hiperestimulado (ver item POSOLOGIA).

Estes pacientes estão sob risco de uma queda aguda pronunciada da pressão sangüínea e deterioração da função renal devido à inibição da ECA, especialmente quando um inibidor da ECA é administrado pela primeira vez ou é administrado em uma dose maior pela primeira vez. Em ambos os casos deve-se realizar monitorização rigorosa da pressão sangüínea até que se exclua a possibilidade de queda aguda da pressão sangüínea.

A ativação significativa do sistema renina-angiotensina pode ser precipitada, por exemplo:

- em pacientes com hipertensão severa e, principalmente, com hipertensão maligna. A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;

- em pacientes com concomitante e particularmente severa insuficiência cardíaca. Em caso de insuficiência cardíaca grave, a fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;

- em pacientes com impedimento hemodinamicamente relevante do influxo ou do efluxo ventricular esquerdo (por exemplo: estenose da válvula aórtica ou da válvula mitral). A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;

- em pacientes com estenose da artéria renal hemodinamicamente relevante. A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial, ver também item Monitorização da função renal;

- em pacientes pré-tratados com diuréticos, nos quais a descontinuação do tratamento ou a redução da dose de diurético não é possível, a fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;

- em pacientes que apresentam ou podem desenvolver deficiência hídrica ou salina (como resultado da ingestão insuficiente de sais ou líquidos, ou como resultado de diarreia, vômito ou sudorese excessiva, nos casos em que a reposição de sal ou líquidos é inadequada).

Geralmente recomenda-se que quadros de desidratação, hipovolemia ou depleção salina sejam corrigidos antes do início da terapia (em pacientes com insuficiência cardíaca, entretanto, isto deve ser cuidadosamente avaliado em relação ao risco de sobrecarga de volume). Quando essas condições tornarem-se clinicamente relevantes, o tratamento com TRIATEC® D somente deverá ser iniciado ou continuado se medidas apropriadas forem tomadas concomitantemente para prevenir uma excessiva redução na pressão arterial e deterioração da função renal.

### **Pacientes com risco especial de queda acentuada da pressão sangüínea**

A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial em pacientes que apresentam risco de redução acentuada indesejável da pressão sangüínea (ex. pacientes com estenoses das artérias coronarianas ou artérias cerebrais hemodinamicamente relevantes).

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **- Associações contra-indicadas**

Tratamentos extracorporais que façam o sangue entrar em contato com superfícies negativamente carregadas como no caso de diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (membranas de poliacrilonitrila) e aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano pode acarretar em risco de reações anafilatóides severas. (ver item "CONTRA-INDICAÇÕES").

### **- Associações não-recomendadas**

**Sais de potássio e diuréticos poupadores de potássio:** é possível que haja aumento da concentração de potássio sérico. Monitorização cautelosa é requerida quando o tratamento é concomitante com diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona) ou com sais de potássio.

### **- Associações que exigem precauções no uso**

**Agentes anti-hipertensivos e outras substâncias com potencial anti-hipertensivo (ex.: nitratos, antidepressivos tricíclicos e anestésicos):** a potencialização do efeito anti-hipertensivo deve ser prevista (em relação aos diuréticos: ver também itens "Grupos de risco", "REAÇÕES ADVERSAS" e "POSOLOGIA").

**Vasoconstritores simpatomiméticos:** podem reduzir o efeito anti-hipertensivo de TRIATEC® D. Recomenda-se cuidadosa monitorização da pressão sangüínea. Além disso, o efeito dos vasopressores simpatomiméticos pode ser atenuado pela hidroclorotiazida.

**Alopurinol, imunossupressores, corticosteróides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o perfil hematológico:** possibilidade aumentada de ocorrência de reações hematológicas (ver item "ADVERTÊNCIAS").

**Sais de lítio:** redução da excreção de lítio. Isto pode levar ao aumento dos níveis séricos de lítio e ao aumento da sua toxicidade. Portanto, os níveis de lítio devem ser monitorizados.

**Agentes antidiabéticos (medicamentos como insulina e derivados de sulfoniluréia):** os inibidores da ECA podem reduzir a resistência à insulina. Em casos isolados, esta redução pode resultar em reações hipoglicêmicas em pacientes tratados concomitantemente com antidiabéticos. A hidroclorotiazida pode atenuar o efeito dos antidiabéticos. É necessária monitorização cautelosa da glicemia na fase inicial da co-administração.

### **- Associações a serem consideradas**

**Antiinflamatórios não-esteroidais (por exemplo: indometacina) e ácido acetilsalicílico:** possível atenuação do efeito de TRIATEC® D, bem como desenvolvimento de insuficiência renal aguda ou aumento do potássio sérico.

**Heparina:** possível aumento da concentração de potássio sérico.

**Corticosteróides, carbenoxolonas, grandes quantidades de alcaçuz, o uso prolongado de laxantes e outros agentes espoliadores de potássio:** podem levar ao desenvolvimento de hipopotassemia.

**Preparações digitálicas:** possível intensificação da toxicidade dos digitálicos como resultado de alterações nas concentrações eletrolíticas (ex.: hipopotassemia, hipomagnesemia).

**Metildopa:** possível hemodiálise.

**Administração enteral de substâncias trocadoras de íons tais como a colestiramina:** absorção reduzida da hidroclorotiazida.

**Relaxantes musculares do tipo curare:** possível intensificação e prolongamento do efeito relaxante muscular.

**Álcool:** ramipril pode aumentar a vasodilatação e conseqüentemente potencializar o efeito do álcool.

**Sal:** possível atenuação do efeito anti-hipertensivo pela ingestão aumentada de sal na dieta.

**Terapia dessensibilizante:** a possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilactóides causadas por veneno de insetos estão aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que este efeito também pode ocorrer com outros alérgenos.

#### **Alimentos**

A absorção de ramipril não é significativamente afetada por alimentos.

#### **Exames de laboratório**

Teste de função paratireoideana: a hidroclorotiazida estimula a reabsorção renal de cálcio e pode levar à hipercalemia. Isto deve ser considerado quando da condução de testes de função paratireoideana.

## **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

Como TRIATEC<sup>®</sup> D é um agente anti-hipertensivo, muitas das suas reações adversas são efeitos secundários à sua ação de redução da pressão sanguínea que resulta na contra-regulação adrenérgica ou na hipo-perfusão corpórea. Numerosos outros efeitos (por exemplo, efeitos no balanço eletrolítico, algumas reações anafilactóides ou reações inflamatórias das membranas mucosas) ocorrem devido à inibição da ECA ou a outras ações farmacológicas do ramipril ou da hidroclorotiazida.

As seguintes reações adversas foram observadas durante a terapia com TRIATEC<sup>®</sup> D, seus constituintes ramipril e hidroclorotiazida, outros inibidores da ECA ou diuréticos semelhantes, podendo, portanto, ocorrer:

#### **Sistema cardiovascular e sistema nervoso**

Incomumente podem ocorrer sintomas e reações leves como: cefaléia, alterações do equilíbrio, taquicardia, fraqueza, sonolência, superficialização de consciência ou diminuição da capacidade de reação.

Sintomas leves e reações como edema periférico, rubor, vertigem, zumbidos, fadiga, nervosismo, depressão, tremor, agitação, alterações visuais, alterações do sono, confusão, ansiedade, impotência erétil transitória, palpitações, sudorese, alterações auditivas,

sonolência, regulação ortostática alterada, assim como reações graves como angina pectoris, arritmias cardíacas e síncope são raros.

Pode ocorrer raramente hipotensão grave ou precipitação ou intensificação do fenômeno de Raynaud, assim como, em casos isolados, isquemia cerebral ou miocárdica, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral isquêmico, exacerbação das alterações de perfusão devido à estenose vascular ou parestesia.

### **Rins e balanço eletrolítico**

Incomumente podem ocorrer aumento da uréia e creatinina séricas e alteração da função renal, em casos isolados pode ocorrer progressão da insuficiência renal aguda.

Em casos isolados, nefrite intersticial pode desenvolver-se durante terapia com a hidroclorotiazida.

Em casos isolados, a existência prévia de proteinúria pode ser deteriorada (embora inibidores da ECA geralmente reduzam a proteinúria).

TRIADEC<sup>®</sup> D pode causar ou contribuir para um declínio na concentração sérica de sódio, principalmente quando associado a um regime de restrição de sal. A hidroclorotiazida pode contribuir ou levar ao desenvolvimento de hipocloremia, hipomagnesemia, bem como hipercalcemia. Além disso, TRIADEC<sup>®</sup> D pode contribuir para o desenvolvimento ou agravamento de uma alcalose metabólica.

Raramente o componente ramipril pode causar ou contribuir para um aumento na concentração de potássio sérico, enquanto o componente hidroclorotiazida pode causar ou contribuir para um declínio de tal concentração. Assim sendo, durante terapia com TRIADEC<sup>®</sup> D é possível ocorrer tanto aumento como diminuição nos níveis de potássio.

Sinais gerais de distúrbios no balanço eletrolítico incluem: cansaço, cefaléia, tonturas, sonolência, confusão, apatia, câibra muscular, tetania, além de fraqueza muscular, distúrbios gastrintestinais e sede intensificada.

Particularmente no começo do tratamento, pode ocorrer um aumento transitório na excreção de fluidos. Isto pode ser a expressão do efeito diurético da hidroclorotiazida como também uma compensação cardíaca. Se houver desenvolvimento de depleção de líquidos particularmente em pacientes idosos pode ocorrer: hemoconcentração ou, em casos especialmente graves, trombose.

### **Trato respiratório, reações anafiláticas/anafilactóides e cutâneas**

Comumente ocorre tosse seca irritativa (não-produtiva). Esta tosse geralmente piora à noite e durante períodos de descanso (isto é, quando a pessoa está deitada), sendo mais freqüente em mulheres e não-fumantes.

Raramente podem ocorrer congestão nasal, sinusite, bronquite, broncoespasmo e dispnéia.

A administração de hidroclorotiazida pode induzir a pneumonite e edema pulmonar, possivelmente como resultado de reação alérgica.

Excepcionalmente pode ocorrer angioedema leve farmacologicamente mediado (a incidência de angioedema relacionado a inibidores da ECA parece ser maior em negros, isto é em afro-caribenhos, comparativamente a pacientes não-negros). Reações graves deste tipo ou de outros, reações anafiláticas/anafilactóides ao ramipril ou a qualquer um dos outros componentes (não mediadas farmacologicamente) são raras.

Reações cutâneas e nas mucosas, tais como exantema, prurido ou urticária são pouco comuns. Em casos isolados podem ocorrer o desenvolvimento de exantema maculopapular, pênfigo, exarcebação psoriática, psoriasiforme, exantema e enantema penfigóide ou

liquenóide, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, alopecia, onicólise ou fotossensibilidade.

Existe a possibilidade de ocorrência de reações anafiláticas à hidroclorotiazida.

A possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilactóides causadas por veneno de insetos podem ser aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que este efeito também possa ocorrer com outros alérgenos.

### **Trato digestivo e sistema hepático**

Excepcionalmente podem ocorrer: náuseas, elevação do nível sérico das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina, assim como icterícia colestática. Raramente podem ocorrer secura da boca, glossite, reações inflamatórias da cavidade oral e do trato gastrintestinal, desconforto abdominal, dor gástrica (incluindo dor semelhante à gastrítica), alterações digestivas, constipação, diarreia, vômito e aumento dos níveis das enzimas pancreáticas. Em casos isolados podem ocorrer pancreatite e danos hepáticos (incluindo insuficiência hepática aguda).

### **Reações hematológicas**

Raramente podem ocorrer redução leve (em casos isolados, graves) da contagem de hemácias, conteúdo de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas. Podem ocorrer agranulocitose, pancitopenia e depressão da medula óssea.

Reações hematológicas relacionadas aos inibidores da ECA são mais prováveis de ocorrerem em pacientes com alteração da função renal e com doenças concomitantes do colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia), ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico (ver itens INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e ADVERTÊNCIAS).

Em casos isolados, pode ocorrer desenvolvimento de anemia hemolítica.

### **Outras reações adversas**

Excepcionalmente pode ocorrer conjuntivite, assim como, raramente, câibra muscular, redução da libido, perda do apetite e alterações do paladar (por exemplo: gosto metálico) e do olfato ou perda parcial ou algumas vezes completa do paladar.

Em casos isolados podem ocorrer vasculites, mialgia, artralgia, febre e eosinofilia, assim como contagem elevada de anticorpos antinucleares. Numa relação temporal com a administração de hidroclorotiazida, foi descrito o desenvolvimento de lúpus eritematoso.

Durante o tratamento com a hidroclorotiazida - e, por conseqüência, com TRIATEC® D - pode ocorrer aumento na concentração sangüínea de ácido úrico. Isto pode levar a crises de gota, principalmente naqueles pacientes nos quais os níveis de ácido úrico já são elevados.

A hidroclorotiazida pode diminuir a tolerância à glicose, podendo levar a uma deterioração das condições metabólicas em pacientes com *diabetes mellitus*. Pode ocorrer a primeira manifestação de um *diabetes mellitus* latente.

A hidroclorotiazida pode causar um aumento nos níveis de colesterol e triglicérides.

## **SUPERDOSE**

### **Sintomas**

A superdose pode causar diurese persistente, vasodilatação periférica excessiva (com hipotensão acentuada e choque), bradicardia, alterações eletrolíticas, insuficiência renal, arritmias cardíacas, alterações de consciência incluindo coma, convulsões cerebrais, parestesia e íleo paralítico.

Em pacientes com obstrução do efluxo urinário (por exemplo, devido à hiperplasia prostática), uma diurese repentina pode induzir a uma retenção urinária aguda com sobre-distensão da bexiga.

### **Tratamento**

Desintoxicação primária, por exemplo, por meio de lavagem gástrica, administração de adsorventes e sulfato de sódio (se possível durante os primeiros 30 min.). Em caso de hipotensão, a administração de agonistas alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos (por exemplo: norepinefrina e dopamina) ou angiotensina II (angiotensinamida), a qual está geralmente disponível somente em escassos laboratórios de pesquisa, deve ser considerada em adição à reposição hídrica e salina.

Não existem dados disponíveis sobre a eficácia de diurese forçada, alteração do pH urinário, hemofiltração ou diálise no aumento da velocidade de eliminação do ramipril ou do ramiprilato. Caso a diálise ou a hemofiltração sejam consideradas, ver item Contra-indicações.

A hidroclorotiazida é dialisável.

### **ARMAZENAGEM**

Para blister alu/alu - TRIATEC® D deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Para blister al plas inc, frasco vd amb e strip alu/alu - TRIATEC® D deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura abaixo de 25°C.

### **DIZERES LEGAIS**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

M.S 1.1300.0159.005-0 (30 comp)

M.S 1.1300.0159.006-9 (20 comp)

M.S 1.1300.0159.007-7 (30 comp)

M.S 1.1300.0159.008-5 (20 comp)

M.S 1.1300.0159.009-3 (20 comp)

M.S 1.1300.0159.010-7 (30 comp)

M.S 1.1300.0159.011-5 (15 comp)

M.S 1.1300.0159.012-3 (15 comp)

M.S 1.1300.0159.013-1 (20 comp)

M.S 1.1300.0159.014-1 (30 comp)

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira  
CRF-SP nº 5854

Fabricado por:

**Sanofi-Aventis S.p.A.**

Strada Statale 17 – Km 22

67019 – Scoppito - Itália

Importado e Embalado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papais, 413

Suzano - São Paulo

CEP: 08613-010

C.N.P.J. 02.685.377/0008-23  
® Marca Registrada  
Segundo fórmula original de Grupo Aventis  
Frankfurt am Main – Alemanha  
IB 271004

**Atendimento ao Consumidor: 0800-7030014**  
**www.sanofi-aventis.com.br**

C.N.P.J. 02.685.377/0001-57

Número do lote - Data de fabricação - Vencimento: vide cartucho.

### **Referências bibliográficas**

R. Genthon: Study of the efficacy and safety of the combination ramipril 2.5 mg plus hydrochlorothiazide 12.5 mg in patients with mild-to-moderate hypertension: ATHES Study Group. Int J Clin Pharm Res 1994; 14:1-9.

D. Heidbreder, Froer KL, Bauer B et al: Combination of ramipril and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension-Part 2: an open long-term study of efficacy and safety. Clin Cardiol 1993; 16:47-52

D. Heidbreder, Froer KL, Breitstadt A et al: Combination of ramipril and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension: part 1--a double-blind, comparative, multicenter study in nonresponders to ramipril monotherapy. Clin Cardiol 1992; 15:904-910.

J. Scholze, Breitstadt A, Cairns V et al: Short report: Ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. J Hypertens 1993; 11:217-221.