

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide, 2,5 mg + 12,5 mg, comprimidos

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide, 5 mg + 25 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide 2,5 + 12,5 mg:

Cada comprimido contém 2,5 mg de ramipril e 12,5 mg de hidroclorotiazida

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide 5 + 25 mg:

Cada comprimido contém 5 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide 2,5 + 12,5 mg: cada comprimido contém 25 mg de lactose mono-hidratada

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide 5 + 25 mg: cada comprimido contém 50 mg de lactose mono-hidratada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide 2,5 + 12,5 mg:

Comprimido branco em forma de cápsula modificada com ranhura em ambos os lados, e com as inscrições “2.5” e “12.5” em cada lado da ranhura no mesmo lado do comprimido.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide 5 + 25 mg:

Comprimido branco em forma de cápsula modificada com uma ranhura em ambos os lados e com as inscrições “5” e “25” em cada lado da ranhura no mesmo lado do comprimido.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão.

Esta associação de dose fixa está indicada em doentes cuja pressão arterial não está adequadamente controlada com ramipril ou hidroclorotiazida administrados isoladamente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Via oral.

A administração de Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide é recomendada em toma única diária, à mesma hora do dia, geralmente de manhã.

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide pode ser tomado antes, com, ou após as refeições, porque a ingestão de alimentos não altera a sua biodisponibilidade (ver secção 5.2).

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide tem de ser engolido com líquido. Não deve ser partido ou mastigado.

Adultos

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente (ver secção 4.4) e do controlo da pressão arterial. Geralmente é recomendada a administração da associação fixa de ramipril e hidroclorotiazida após a titulação da dose com um dos componentes individuais.

A administração de Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide deve ser iniciada com a dose mais baixa disponível. Se necessário, a dose pode ser aumentada progressivamente de forma a alcançar a pressão arterial alvo; as doses máximas diárias permitidas são de 10 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida.

Populações especiais

Doentes tratados com diuréticos

Em doentes tratados concomitantemente com diuréticos, recomenda-se alguma precaução, uma vez que poderá ocorrer hipotensão na sequência do início do tratamento. Deve considerar-se a redução da dose ou a suspensão do diurético antes de se iniciar o tratamento com Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide.

Doentes com compromisso renal

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide está contraindicado no compromisso renal grave devido ao seu componente hidroclorotiazida (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3).

Os doentes com compromisso da função renal podem necessitar uma redução da dose de Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide. Os doentes com níveis de depuração de creatinina entre os 30 e os 60 ml/min devem ser tratados apenas com a dose mais baixa

da associação de dose fixa de ramipril e hidroclorotiazida após a administração de ramipril em monoterapia. As doses máximas permitidas por dia são de 5 mg de ramipril e de 25 mg de hidroclorotiazida.

Doentes com compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, o tratamento com Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide deve ser iniciado apenas sob supervisão médica atenta, sendo as doses máximas diárias de 2,5 mg para o ramipril e 12,5 mg para a hidroclorotiazida.

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide está contraindicado no compromisso da função hepática grave (ver secção 4.3).

Idosos

As doses iniciais devem ser mais baixas e subsequentemente a titulação da dose deve ser mais gradual devido a uma maior probabilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis especialmente em doentes muito idosos e fragilizados.

População pediátrica

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro inibidor da ECA (Enzima de Conversão da Angiotensina), à hidroclorotiazida, a outros diuréticos pertencentes ao grupo das tiazidas, às sulfonamidas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- História de angioedema (hereditária, idiopática 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 funcional
- 2º e 3º trimestre da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Aleitamento (ver secção 4.6)
- Alteração grave da função renal com níveis de depuração da creatinina abaixo dos 30 ml/min em doentes que não efetuam diálise
- Alterações eletrolíticas clinicamente significativas que possam agravar-se na sequência do tratamento com Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide (ver secção 4.4)
- Compromisso grave da função hepática,
- Encefalopatia hepática
- O uso concomitante de Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Populações especiais

Gravidez: inibidores da ECA como por exemplo o ramipril, ou Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARAIIs) 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).

- Doentes com maior risco de hipotensão

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

Uma ativação significativa do sistema renina-angiotensina-aldosterona deve ser antecipada, sendo necessária vigilância médica, incluindo, monitorização da pressão arterial, 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 (por 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 líquidos 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 correção da desidratação, hipovolemia ou depleção salina antes de iniciar o tratamento (em doentes com insuficiência cardíaca, contudo, tais ações corretivas devem ser ponderadas cuidadosamente face ao risco de sobrecarga de volume).

Cirurgia

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

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

A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial.

- Hiperaldosteronismo primário

A associação de ramipril + hidroclorotiazida não representa um tratamento de escolha para o hiperaldosteronismo primário. Caso o ramipril + hidroclorotiazida seja utilizado num doente com hiperaldosteronismo primário, torna-se então necessário efetuar uma monitorização cuidadosa do nível plasmático de potássio.

- Doentes idosos

Ver secção 4.2.

- Doentes com doença hepática

As alterações eletrolíticas associadas à terapia com diuréticos, hidroclorotiazida incluída, podem causar encefalopatia hepática em doentes com patologia hepática.

Monitorização da função renal

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

Compromisso da função renal

Em doentes com doença renal, as tiazidas podem precipitar a ocorrência de uremia. Os efeitos cumulativos da substância ativa podem manifestar-se em doentes com comprometimento da função renal. No caso de se tornar evidente um compromisso progressivo da função renal, conforme indiciado pelo aumento do azoto não proteico, torna-se necessária uma reavaliação cuidadosa da terapia, considerando-se a possibilidade de suspensão da terapia com diuréticos (ver secção 4.3).

Equilíbrio eletrolítico

À semelhança do que acontece com qualquer doente a receber terapêutica com diuréticos, deve ser efetuada a intervalos apropriados, a determinação dos eletrólitos séricos. As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem provocar desequilíbrio hidro-eletrolítico (hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Apesar de se poder estabelecer uma hipocaliemia com a utilização de diuréticos tiazídicos, a terapia concomitante com ramipril pode reduzir a hipocaliemia induzida por diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com diurese rápida, em doentes aos quais estejam a ser administrados eletrólitos inadequados e em doentes a receber terapia concomitantes com corticosteroides ou ACTH (ver secção 4.5). A primeira quantificação dos níveis plasmáticos de potássio deve ser levada a cabo no decorrer da primeira semana após o início do tratamento. Se forem detetados níveis baixos de potássio, é necessário proceder à devida correção.

Pode ocorrer hiponatremia dilucional. A redução nos níveis de sódio pode inicialmente ser assintomática, sendo conseqüentemente necessário efetuar regularmente análises. As

análises devem ser mais frequentes nos idosos e doentes com cirrose. As tiazidas demonstraram provocar um aumento da excreção urinária de magnésio, a qual poderá resultar em hipomagnesemia.

Monitorização eletrolítica: Hipercaliemia

Foi observada hipercaliemia em alguns doentes tratados com inibidores da ECA incluindo o ramipril. Os doentes em risco de desenvolverem hipercaliemia incluem aqueles com insuficiência renal, idade (> 70 anos), diabetes mellitus não controlada, ou aqueles que utilizam sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio e outras substâncias ativas 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).

Monitorização de eletrólitos: Hiponatremia

O Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética (SSIHA) e subsequente hiponatremia foram observados em alguns doentes tratados com ramipril. É recomendado que os níveis séricos de sódio sejam monitorizados regularmente em idosos e em outros doentes em risco de hiponatremia.

Encefalopatia Hepática

Os desequilíbrios eletrolíticos causados pela terapia diurética incluindo a hidroclorotiazida, podem causar encefalopatia hepática em doentes com doença hepática. Em caso de encefalopatia hepática o tratamento deve ser suspenso imediatamente.

Hipercalemia

A hidroclorotiazida estimula a reabsorção renal de cálcio e pode causar hipercalemia. Poderá interferir com o teste da função da paratiroide.

Angioedema

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

Em caso de angioedema o Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide deve ser suspenso. 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 ramipril (ver secção 4.8). Estes doentes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos).

Reações anafiláticas durante a dessensibilização

A probabilidade e gravidade das reações anafiláticas e anafilatoídes ao veneno de insetos e outros alergenos são incrementadas sob inibição da ECA. Deve considerar-se uma

suspensão temporária do Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide antes de iniciar o processo de dessensibilização.

Neutropenia/agranulocitose

Foram muito raramente observados casos de neutropenia/agranulocitose e depressão da medula óssea. Recomenda-se a monitorização da contagem das células brancas sanguíneas de forma a permitir a deteção de uma possível leucopenia. É aconselhável uma monitorização mais frequente na fase inicial do tratamento e em doentes com comprometimento da função renal, doentes com doença do colagénio concomitante (ex. lúpus eritematoso ou esclerodermia), e os que estejam a ser tratados com outros produtos medicinais que podem 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 a doentes 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 pertençam 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.

Atletas

A hidroclorotiazida pode induzir um resultado positivo nos testes analíticos antidoping.

Efeitos metabólicos e endócrinos

A terapêutica com tiazidas pode reduzir a tolerância à glucose. Em doentes diabéticos, pode ser necessário o ajuste da dose de insulina ou de medicamentos hipoglicemiantes orais. Durante a terapia com tiazidas, uma diabetes mellitus latente pode começar a manifestar-se.

Foram associados aumentos dos níveis de colesterol e de triglicéridos à terapêutica com diuréticos tiazídicos. Nalguns doentes tratados com diuréticos tiazídicos pode ocorrer hiperuricemia ou os doentes podem desenvolver gota.

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.

Outros

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade em doentes com ou sem história de alergia ou asma brônquica. Foi relatada a possibilidade de exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1). Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial. Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC. Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado:

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou a penicilina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associações contraindicadas

Os tratamentos extracorporais tais como a diálise ou a hemofiltração com certas membranas de alto débito (p. ex. membranas de poliacrilnitrilo) e aférese de lipoproteína de baixa densidade com sulfato de dextrano que promovam o contacto do sangue com superfícies carregadas negativamente são contraíndicadas devido ao risco de reações anafilatóides 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.

Medicamentos contendo aliscireno: A combinação de ramipril com medicamentos que contenham aliscireno está contraíndicada em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal moderado e não está recomendada em outros doentes (ver secções 4.3 e 4.4).

Precauções de utilização

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

Pode ocorrer hipercaliemia; consequentemente é necessário efetuar uma monitorização cuidada dos níveis de potássio séricos.

Agentes anti-hipertensores (p.ex. diuréticos) e outras substâncias que podem diminuir a pressão arterial (ex. 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 (epinefrina) que podem reduzir o efeito anti-hipertensor do ramipril: Recomenda-se a monitorização da pressão arterial.

Alopurinol, imunossuppressores, corticosteroides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o hemograma. Existe uma maior probabilidade de reações 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. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de toxicidade do lítio e intensificar a toxicidade do lítio já aumentada pelos inibidores da ECA. Consequentemente não é recomendada a administração da associação de ramipril e hidroclorotiazida concomitantemente com lítio.

Agentes antidiabéticos incluindo insulina: Podem ocorrer reações hipoglicémicas. A hidroclorotiazida pode atenuar o efeito dos medicamentos antidiabéticos.

Consequentemente recomenda-se uma monitorização particularmente cuidadosa dos níveis de glicémia durante a fase inicial da administração concomitante destes medicamentos.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e ácido acetilsalicílico: Deve ser antecipada a redução do efeito anti-hipertensor do Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide. Para além disso a administração concomitante de tratamento com um inibidor da ECA e AINEs podem exercer um risco aumentado da deterioração da função renal e aumento do potássio.

Anticoagulantes orais: O efeito anticoagulante pode ser diminuído devido à utilização concomitante de hidroclorotiazida.

Corticosteroides, ACTH, anfotericina B, carbenoxolona, quantidades elevadas de alcaçuz, laxantes (em caso de utilização prolongada), e outros caluréticos ou agentes poupadores do potássio plasmático: Aumento do risco da hipocaliemia.

Preparações de digitálicos, substâncias ativas que prolongam o intervalo QT e antiarrítmicos: A sua toxicidade pró-arrítmica pode ser aumentada ou o seu efeito antiarrítmico diminuído na presença de alterações eletrolíticas (ex. hipocaliemia, hipomagnesemia).

Metildopa: Possibilidade de hemólise.

Colestiramina e outros trocadores de iões de administração entérica: Redução da absorção da hidroclorotiazida. Os diuréticos semelhantes às sulfonamidas devem ser tomados pelo menos uma hora antes ou quatro a seis horas depois destes medicamentos.

Relaxantes musculares derivados do curare: Possível prolongamento e intensificação do efeito relaxante muscular.

Sais de cálcio e produtos medicinais que incrementam o cálcio plasmático: Deve ser antecipado um aumento da concentração sérica de cálcio no caso da administração concomitante de hidroclorotiazida; conseqüentemente é necessário efetuar uma monitorização cuidadosa dos níveis de cálcio séricos.

Carbamazepina: Risco de hiponatremia devido ao efeito aditivo com a hidroclorotiazida.

Meios de contraste contendo iodo: Em caso de desidratação induzida por diuréticos, incluindo a hidroclorotiazida, existe um aumento do risco de compromisso da função renal aguda, principalmente com a utilização de doses elevadas de meios de contraste contendo iodo.

Penicilina: A hidroclorotiazida é excretada no túbulo distal e reduz a excreção da penicilina.

Quinina: A hidroclorotiazida reduz a excreção da quinina.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não é recomendada a administração de Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4) e é contraindicada durante o segundo e terceiros trimestres da gravidez (ver secção 4.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. A não ser que a manutenção do tratamento com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança de utilização durante a gravidez estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição ao IECA durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia). (Ver secção 5.3). No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a IECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Em casos de exposição prolongada, durante o terceiro trimestre da gravidez, a hidroclorotiazida pode causar isquemia feto-placentária e risco de atrasos do crescimento. Foram também notificados casos raros de hipoglicemia e trombocitopenia em recém-nascidos expostos na fase final da gravidez. A hidroclorotiazida pode reduzir o volume plasmático bem como o fluxo sanguíneo uteroplacentário.

O Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide está contraindicado durante o aleitamento. O ramipril e a hidroclorotiazida são excretados no leite materno em tal quantidade que é provável a ocorrência de efeitos no lactente se as doses terapêuticas de ramipril e hidroclorotiazida forem administradas a mulheres a amamentar. Não existe suficiente informação disponível relativa à utilização de ramipril durante o aleitamento, sendo preferível a administração de tratamentos alternativos com melhor perfil de segurança estabelecido durante o aleitamento, especialmente enquanto decorrer a amamentação de um recém-nascido ou de um prematuro. A hidroclorotiazida é excretada no leite humano. A utilização de tiazidas foi associada à diminuição ou até mesmo supressão da produção

de leite durante o período de aleitamento. Pode ocorrer hipersensibilidade aos medicamentos derivados das sulfonamidas, hipocaliemia e icterícia nuclear. Devido à possibilidade de ambos os fármacos induzirem reações adversas graves nas crianças amamentadas, deve tomar-se uma decisão relativamente à interrupção do aleitamento ou da terapêutica, tendo em consideração a importância desta terapêutica para a mãe.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide tem uma influência reduzida na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Alguns efeitos adversos (por ex. sintomas de diminuição da pressão arterial como as tonturas) podem diminuir a capacidade de concentração e reação do doente e, conseqüentemente, constituírem um risco nas situações em que estas capacidades são particularmente importantes (por ex. 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 + hidroclorotiazida inclui reações adversas que ocorrem no contexto da hipotensão e/ou depleção de líquidos devido ao aumento da diurese. A substância ativa ramipril pode induzir tosse seca persistente, enquanto que a substância ativa hidroclorotiazida pode induzir o agravamento do metabolismo da glucose, lípidos e ácido úrico. As duas substâncias ativas têm efeitos inversos na concentração plasmática de potássio. As reações adversas graves incluem angioedema ou reações anafiláticas, compromisso da função renal ou hepática, pancreatite, reações cutâneas graves e neutropenia/agranulocitose.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); 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	Muito raros	Desconhecidos
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo				Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma

quistos e pólipos)				espinocelular)
Doenças do sangue e do sistema linfático		Número de leucócitos diminuído, número de eritrócitos diminuído, concentração de hemoglobina diminuída, anemia hemolítica, contagem de plaquetas diminuída		Insuficiência da medula óssea, neutropenia incluindo agranulocitose, pancitopenia, eosinofilia. Hemoconcentração no contexto da depleção de fluídos
Doenças do sistema imunitário				Reações anafiláticas ou anafilatoídes ao ramipril ou reação anafilática à hidroclorotiazida, aumento do anticorpo antinuclear
Doenças endócrinas				Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética (SSIIHA)
Doenças do metabolismo e nutrição	Controlo inadequado da diabetes mellitus, diminuição da tolerância à glucose, aumento dos níveis sanguíneos de ácido úrico, agravamento da gota,	Anorexia, diminuição do apetite Diminuição da concentração de potássio no sangue, sede associada à hidroclorotiazida	Aumento da concentração de potássio no sangue causada pelo ramipril	Diminuição da concentração de sódio no sangue Glicosúria, alcalose metabólica, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalcemia, desidratação causada pela hidroclorotiazida

	aumento do colesterol e/ou triglicéridos sanguíneos causado pela hidroclorotiazida			
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão, apatia, ansiedade, nervosismo, perturbações do sono incluindo sonolência		Confusão, agitação, alteração da capacidade de concentração
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, tonturas	Vertigens, parestesia, tremor, perturbações do equilíbrio, sensação de queimadura, disgeusia, ageusia		Isquemia cerebral incluindo AVC isquémico e ataque isquémico transitório, diminuição das capacidades psicomotoras, parosmia
Afeções oculares		Alterações da visão incluindo visão turva, conjuntivite		Xantopsia, diminuição da lacrimação associada à hidroclorotiazida, efusão coroidal
Afeções do ouvido e do labirinto		Acufenos		Diminuição da audição
Cardiopatias		Isquemia do miocárdio incluindo angina de peito, taquicardia, arritmia, palpitações, edema periférico		Enfarte do miocárdio
Vasculopatias		Hipotensão, diminuição		Trombose no contexto da

		da pressão arterial ortostática, síncope, rubores		depleção grave de líquidos, estenose vascular, hipoperfusão, fenómeno de Raynaud, vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse irritativa não produtiva, bronquite	Sinusite, dispneia, congestão nasal		Broncospasmo incluindo agravamento da asma. Alveolite alérgica, edema pulmonar não cardiogénico provocado pela hidroclorotiazida
Doenças gastrointestinais		Inflamação gastrointestinal, alterações digestivas, desconforto abdominal, dispepsia, gastrite, náusea, obstipação. Gengivite causada pela hidroclorotiazida	Vómitos, estomatite aftosa, glossite, diarreia, dor abdominal superior, boca seca	Pancreatite (foram reportados muito excepcionalmente casos de desfecho fatal com a utilização de inibidores da ECA), aumento das enzimas pancreáticas, angioedema do intestino delgado. Sialoadenite associada à hidroclorotiazida
Afeções hepatobiliares		Hepatite colestática ou citolítica (o desfecho fatal é muito excepcional), aumento das enzimas hepáticas e/ou aumento da bilirrubina conjugada.		Compromisso da função hepática agudo, hepatite colestática, lesões hepatocelulares)

		Colecistite calculosa provocada pela hidroclorotiazida		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Angioedema: a obstrução das vias aéreas decorrente de angioedema, pode muito excepcionalmente ter um desfecho fatal; dermatite psoriasiforme, hiperhidrose, erupção cutânea, em particular maculopapular, prurido, alopecia	Reação de fotossensibilidade	Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pênfigo, psoríase agravada, dermatite exfoliativa, reação de fotossensibilidade, onicólise, exantema ou enantema, pênfigoide ou liquenoide, urticária. Lúpus eritematoso sistémico devido à hidroclorotiazida
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia		Artralgia, espasmos musculares. Fraqueza musculoesquelética, rigidez muscular, tetania causada pela hidroclorotiazida.
Doenças renais e urinárias		Compromisso da função renal incluindo insuficiência renal aguda, aumento da excreção da		Agravamento de uma proteinúria preexistente. Nefrite intersticial associada à administração de hidroclorotiazida

		urina, aumento da ureia no sangue, aumento da creatinina sanguínea		
Doenças dos órgãos gen itais e da mama		Impotência erétil temporária		Diminuição da libido, ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local da administração	Fadiga, astenia	Dor torácica, pirexia		

Descrição de reações adversas seleccionadas

Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os sintomas associados à sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir vasodilatação periférica excessiva (com hipotensão marcada, choque), bradicardia, alterações eletrolíticas, insuficiência renal, arritmia cardíaca, alterações no estado de consciência incluindo coma, convulsões cerebrais, paresias e iléus paralítico.

Em doentes predispostos (por ex. com hiperplasia prostática), a sobredosagem de hidroclorotiazida pode induzir a ocorrência de retenção urinária aguda.

O doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. 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 ativo 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 Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina. 3.4.1.1 Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Tiazidas e análogos, código ATC: C09BA05

Mecanismo de ação

Ramipril

O ramiprilato, o metabolito ativo do pró-fármaco ramipril, inibe a enzima dipeptidilcarboxipeptidase (sinónimos: enzima de conversão da angiotensina, quininase II). Esta enzima catalisa a conversão no plasma e tecidos da angiotensina I na substância vasoconstritora ativa angiotensina II, bem como a degradação do vasodilatador ativo 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.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. Não se conhece completamente o mecanismo de ação anti-hipertensora dos diuréticos tiazídicos. Inibe a reabsorção do sódio e do cloro ao nível do túbulo distal.

O aumento da excreção renal destes iões é acompanhado por um aumento do fluxo urinário (devido à ligação de água por osmose). A excreção de potássio e de magnésio está aumentada, a excreção de ácido úrico está diminuída. Os mecanismos possíveis da ação anti-hipertensora da hidroclorotiazida podem ser: alteração do equilíbrio do sódio, redução do teor de água extracelular e do volume plasmático, alteração da resistência vascular renal bem como uma diminuição da resposta à norepinefrina e à angiotensina II.

Efeitos farmacodinâmicos

Ramipril

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.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Hidroclorotiazida

Com a hidroclorotiazida, o início da diurese começa em 2 horas, o efeito máximo é atingido após cerca de 4 horas e a ação mantém-se durante 6 a 12 horas.

O efeito anti-hipertensor surge 3 a 4 dias após o início do tratamento e pode manter-se até 1 semana após a interrupção do tratamento.

O efeito da redução da pressão sanguínea é acompanhado por um ligeiro aumento da fração de filtração, resistência vascular renal e atividade da renina plasmática.

Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,684,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (risk-set sampling strategy)⁵. Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,72,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox. 100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

Administração concomitante de ramipril-hidroclorotiazida

No decorrer dos ensaios clínicos, a associação produziu uma redução mais significativa da pressão arterial comparativamente com a administração de cada um destes produtos em monoterapia.

Presumivelmente devido ao bloqueio do sistema da renina-angiotensina-aldosterona, a coadministração de ramipril e hidroclorotiazida tende a reverter a perda de potássio associada a estes diuréticos. A combinação de um inibidor da ECA com um diurético tiazídico produz um efeito sinérgico, diminuindo também o risco de hipocaliemia provocada pela administração do diurético em monoterapia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ramipril é rapidamente absorvido a partir do trato 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 trato gastrointestinal. A biodisponibilidade do metabolito ativo 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 ativo 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%.

Biotransformação

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 efetuada 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 efetiva 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 indetetável de ramipril e dos seus metabolitos no leite materno. No entanto, desconhece-se o efeito da administração de doses múltiplas.

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

Em doentes com comprometimento 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 atividade 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.

Hidroclorotiazida

Absorção

Após a administração oral, aproximadamente 70% da hidroclorotiazida é absorvida a partir do trato gastrointestinal. As concentrações plasmáticas máximas de hidroclorotiazida são atingidas em 1,5 a 5 horas.

Distribuição

A ligação da hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de 40%.

Biotransformação

A hidroclorotiazida sofre um metabolismo hepático negligenciável.

Eliminação

A hidroclorotiazida é excretada quase na totalidade (>95%) de forma inalterada pelos rins; após administração oral de uma dose única, 50 a 70% é excretada em 24 horas. A semivida de eliminação da hidroclorotiazida é de 5 a 6 horas.

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

A excreção renal da hidroclorotiazida é diminuída em doentes com comprometimento da função renal, e a depuração renal da hidroclorotiazida está proporcionalmente relacionada com a depuração da creatinina. Isto traduz-se numa elevação das concentrações plasmáticas da hidroclorotiazida, que diminuem mais lentamente comparativamente com os indivíduos com função renal normal.

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

Não se observaram alterações farmacocinéticas relevantes em caso de cirrose hepática. Não estão disponíveis estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência cardíaca.

Ramipril e hidroclorotiazida

A administração concomitante de ramipril e de hidroclorotiazida não afeta a biodisponibilidade dos componentes isolados. A associação fixa e a correspondente associação livre podem considerar-se bioequivalentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em ratos e ratinhos a associação de ramipril e hidroclorotiazida não demonstrou toxicidade aguda até à dose de 10,000 mg/Kg. Os testes de administração de dose repetida efetuados em ratos e macacos revelaram apenas alteração no equilíbrio eletrolítico. Não foram efetuados estudos de mutagenicidade e carcinogenicidade com esta associação, uma vez que os estudos efetuados com os componentes individuais da referida associação não revelaram qualquer risco.

Os estudos de toxicidade reprodutiva efetuados em ratos e coelhos revelaram que a associação é de alguma forma mais tóxica do que qualquer um dos seus componentes isoladamente, mas nenhum dos estudos revelou um efeito teratogénico no caso desta associação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Hipromelose (E 464)
Crospovidona (E 1202)
Celulose microcristalina
Fumarato sódico de estearilo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem de forma a proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PCTFE/alumínio.

Contendo 7, 10, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100, 2×14, 300 (10×30) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PENTAFARMA – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

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

APROVADO EM 18-06-2021 INFARMED

N.º de registo: 5983382 – 14 comprimidos, 2,5 + 12,5 mg, blister

N.º de registo: 5983481 – 50 comprimidos, 2,5 + 12,5 mg, blister

N.º de registo: 5013917 – 56 comprimidos, 2,5 + 12,5 mg, blister

N.º de registo: 5983580 – 14 comprimidos, 5 + 25 mg, blister

N.º de registo: 5983689 – 50 comprimidos, 5 + 25 mg, blister

N.º de registo: 5013925 – 56 comprimidos, 5 + 25 mg, blister

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

Data da primeira autorização: 20 outubro 2006

Data da renovação da AIM: 02 março 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: