INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM **1. Denominação do medicamento** Paniltri 5 mg/5 mg/12,5 mg cápsulas; Paniltri 5 mg/5 mg/25 mg cápsulas; Paniltri 10 mg/5 mg/25 mg cápsulas; Paniltri 10 mg/10 mg/25 mg cápsulas **2. Composição qualitativa e quantitativa** Paniltri 5 mg/5 mg/12,5 mg cápsulas: uma cápsula contém 5 mg de ramipril, 5 mg de amlodipina (na forma de besilato de amlodipina), 12,5 mg de hidroclorotiazida. Paniltri 5 mg/5 mg/25 mg cápsulas: uma cápsula contém 5 mg de ramipril, 5 mg de amlodipina (na forma de besilato de amlodipina), 25 mg de hidroclorotiazida. Paniltri 10 mg/5 mg/25 mg cápsulas: uma cápsula contém 10 mg de ramipril, 5 mg de amlodipina (na forma de besilato de amlodipina), 25 mg de hidroclorotiazida. Paniltri 10 mg/10 mg/25 mg cápsulas: uma cápsula contém 10 mg de ramipril, 10 mg de amlodipina (na forma de besilato de amlodipina), 25 mg de hidroclorotiazida. **3. Forma farmacêutica** Paniltri 5 mg/5 mg/12,5 mg cápsulas: cápsula com cabeça rosa opaco e corpo cinza claro opaco. Paniltri 5 mg/5 mg/25 mg cápsulas: cápsula com cabeça rosa opaco e corpo cor de marfim opaco. Paniltri 10 mg/5 mg/25 mg cápsulas: cápsula com cabeça rosa escuro opaco e corpo amarelo opaco. Paniltri, 10 mg/10 mg/25 mg cápsulas: cápsula com cabeça castanho opaco e corpo cor de caramelo opaco. **4. Indicações terapêuticas** Paniltri está indicado para o tratamento da hipertensão como terapêutica de substituição em doentes adultos controlados adequadamente com os componentes individuais administrados concomitantemente nas mesmas doses da combinação, mas em comprimidos separados. **5. Posologia e modo de administração Posologia:** A dose diária recomendada é uma cápsula da dosagem determinada. Paniltri pode ser tomado antes, com, ou após as refeições, porque a ingestão de alimentos não altera a sua biodisponibilidade. A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. Doentes em que ramipril, amlodipina e um diurético são iniciados simultaneamente podem desenvolver hipotensão sintomática. Se for necessário um ajuste da dose, este deve ser efetuado com os componentes individuais, e após determinação das doses apropriadas é possível alterar para a nova combinação fixa. **Populações especiais:** Doentes tratados com diuréticos: Em doentes tratados com diuréticos é recomendada precaução, uma vez que nestes doentes pode ocorrer depleção de fluido e/ou sais. A função renal e os níveis de potássio sérico devem ser monitorizados. Doentes com compromisso hepático: Paniltri não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático, uma vez que a quantidade do componente ramipril excede a dose máxima permitida nesta condição clínica. Doentes com compromisso renal: Para obter a dose inicial ótima e a dose de manutenção de doentes com insuficiência renal, a dose deve ser ajustada individualmente titulando separadamente as doses de ramipril, amlodipina e hidroclorotiazida (para mais detalhes consultar os RCMs das preparações dos componentes individuais). A dose diária de Paniltri em doentes deve ser baseada na clearance de creatinina: se a clearance de creatinina é ≥ 60 ml/min, a dose máxima diária de Paniltri é 10 mg/10 mg/25 mg; se a clearance de creatinina está entre 30-60 ml/min, a dose máxima diária de Paniltri é 5 mg/10 mg/25 mg. Paniltri está contraindicado em doentes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m^2) (ver secções *Contraindicações* e *Advertências e precauções especiais de utilização*). Em doentes hemodialisados: a dose máxima diária é 5 mg/10 mg/25 mg; o medicamento deve ser administrado algumas horas após a hemodiálise. A função renal e os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados durante o tratamento com Paniltri. Em caso de deterioração da função renal, a administração de Paniltri deve ser suspensa e os seus componentes devem ser administrados em doses adequadamente ajustadas. Doentes idosos: É aconselhada precaução nos doentes idosos, incluindo monitorização mais frequente da pressão sanguínea, especialmente na dose máxima de Paniltri, 10 mg/10 mg/25 mg, uma vez que os dados disponíveis nesta população são limitados. No momento da troca de medicação de doentes idosos hipertensos (ver secção *Indicações terapêuticas*) para Paniltri, deve ser utilizada a dose mais baixa disponível dos componentes ramipril e amlodipina. População pediátrica: Paniltri não está recomendado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade devido à falta de dados de segurança e eficácia. **Modo de administração:** As cápsulas devem ser administradas por via oral, uma vez por dia à mesma hora, todos os dias, com ou sem alimentos. Não devem ser mastigadas ou esmagadas. Não devem ser tomadas com sumo de toranja. **6. Contraindicações** Historial de angioedema (hereditário, idiopático ou devido a angioedema com inibidores da ECA ou antagonistas dos recetores de angiotensina II (ARA)). Choque (incluindo choque cardiogénico). 2º e 3º trimestre da gravidez (ver secção *Advertências e precauções especiais de utilização*). Lactação. Tratamentos extracorporais que promovam o contacto do sangue com superfícies carregadas negativamente (ver secção *Interações medicamentosas e outras formas de interação*). Estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria renal no caso de um único rim funcional. Compromisso grave da função renal (clearance de creatinina < 30 ml/min). Em doentes com estados hipotensivos ou hemodinamicamente instáveis. Hipocaliemia refratária, hiponatreamia, hipercalcemia, e hiperuricemia sintomática. Obstrução do escoamento do ventrículo esquerdo (p. ex. estenose aórtica de alto grau). Combinação de antagonistas dos recetores de angiotensina II (ARA) em doentes com nefropatia diabética (ver secções *Advertências e precauções especiais de utilização* e *Interações medicamentosas e outras formas de interação*). Uso concomitante com terapêutica de sacubitril/valsartan (ver secções *Advertências e precauções especiais de utilização* e *Interações medicamentosas e outras formas de interação*). O uso concomitante de Paniltri com medicamentos que contém aliscireno está contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/mil/1,73 m^2) (ver secções *Interações medicamentosas e outras formas de interação*). Hipersensibilidade à amlodipina ou a outras dihidropiridinas BCC (Bloqueadores dos Canais de Cálcio), ao ramipril ou a outros inibidores da ECA (Enzima Conversora da Angiotensina), à hidroclorotiazida ou a outros diuréticos tiazídicos, a sulfonamidas ou a qualquer um dos excipientes. Compromisso hepático. **7. Efeitos indesejáveis** Resumo do perfil de segurança: Ramipril: As reações adversas mais frequentemente reportadas durante o tratamento com ramipril são calicémia aumentada, cefaleia, tonturas, hipotensão, tensão arterial ortostática diminuída, síncope, tosse não produtiva e irritativa, bronquite, sinusite, dispneia, inflamação gastrointestinal, perturbação digestiva, mal-estar abdominal, dispepsia, diarreia, náuseas, vómitos, erupção cutânea em particular maculopapular, espasmos musculares, mialgia, dor torácica, fadiga. Reações adversas graves incluem agranulocitose, pancitopenia, anemia hemolítica, enfarte do miocárdio, angioedema, vasculite, broncospasmo, pancreatite aguda, insuficiência hepática, insuficiência renal aguda, hepatite, dermatite exfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme. Amlodipina: As reações adversas mais notificadas durante o tratamento com amlodipina são sonolência, tonturas, cefaleias, palpitações, rubor, dor abdominal, náuseas, tumefação dos tornozelos, edema e fadiga. Reações adversas graves incluem leucopenia, trombocitopenia, enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular, taquicardia ventricular, vasculite, pancreatite aguda, hepatite, angioedema, eritema multiforme, dermatite exfoliativa e Síndrome de Stevens-Johnson. Hidroclorotiazida: A substância ativa hidroclorotiazida pode provocar um agravamento do metabolismo da glucose, dos lípidos e do ácido úrico e tem efeitos inversos no potássio plasmático. Os efeitos indesejáveis observados durante a utilização das substâncias ativas separadamente são apresentados de acordo com a seguinte frequência: Muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, < 1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Frequência	Ramipril	Amlodipina	Hidroclorotiazida
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Pouco frequentes	Eosinofilia		
Raros	Número de leucócitos diminuído (incluindo neutropenia ou agranulocitose), número de eritrócitos diminuído, hemoglobina diminuída, número de plaquetas diminuído		Trombocitopenia (por vezes com púrpura)
Muito raros		Leucopenia, trombocitopenia	Depressão da medula óssea, agranulocitose, anemia hemolítica, leucopenia
Desconhecido	Insuficiência da medula óssea, pancitopenia, anemia hemolítica		Anemia aplástica
Doenças do Sistema Imunitário			
Raros			Reação de hipersensibilidade
Muito raros		Reações alérgicas	
Desconhecido	Reações anafiláticas ou anafilactóides, anticorpo antinuclear aumentado		
Doenças endócrinas			
Desconhecido	Síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)		
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Muito frequentes			Hipocaliemia, hiperlipidemia
Frequentes	Caliemia aumentada		Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Pouco frequentes	Anorexia, apetite diminuído		
Raros			Hipercalcemia, hiperglicemia, glicosúria, agravamento de diabetes metabólico
Muito raros		Hiperglicemia	Alcalose hipoclorémica
Desconhecido	Sódio diminuído no sangue		
Perturbações do foro psiquiátrico			
Pouco frequentes	Humor depressivo, ansiedade, nervosismo, inquietação, perturbação do sono incluindo sonolência	Mudanças de humor (incluindo ansiedade), insónia, depressão	
Raros	Estado confusional	Confusão mental	Perturbações do sono, depressão
Desconhecido	Atenção alterada		
Doenças do sistema nervoso			
Frequentes	Cefaleia, tonturas	Cefaleia, tonturas, sonolência (principalmente no início do tratamento)	
Pouco frequentes	Vertigens, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremor, disgeusia síncope, hipoestesia, parestesia	
Raros	Tremor, perturbação do equilíbrio		Cefaleia, tonturas, parestesia
Muito raros		Hipertonia, neuropatia periférica	

Desconhecido	Isquemia cerebral incluindo AVC isquémico e acidente isquémico transitório, perturbação das capacidades psicomotoras, sensação de ardor, parosmia	Afeção extrapiramidal	
Afeções oculares			
Frequentes		Perturbação visual (incluindo diplopia)	
Pouco frequentes	Perturbação visual incluindo visão turva		Perturbações visual
Raros	Conjuntivite		
Desconhecido			Glaucoma agudo de ângulo fechado
Afeções do ouvido e do labirinto			
Pouco frequentes		Acufenos	
Raros	Deficiência auditiva, acufenos		
Cardiopatias			
Frequentes		Palpitações	
Pouco frequentes	Isquemia miocárdica incluindo angina de peito ou enfarte do miocárdio, taquicardia, arritmia, palpitações, edema periférico	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)	
Raros			Arritmias
Muito raros		Enfarte do miocárdio	
Vasculopatias			
Frequentes	Hipotensão, tensão arterial ortostática diminuída, síncope	Rubor	Hipotensão ortostática
Pouco frequentes	Rubor	Hipotensão	Angeíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea)
Raros	Estenose vascular, hipo-perfusão, vasculite		
Muito raros		Vasculite	
Desconhecido	Fenómeno de Raynaud		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Frequentes	Tosse não produtiva e irritativa, bronquite, sinusite, dispneia	Dispneia	
Pouco frequentes	Broncospasmo incluindo asma agravada, congestão nasal	Tosse, rinite	
Muito raros			Sofrimento respiratório (incluindo pneumonia e edema pulmonar)
Doenças gastrointestinais			
Frequentes	Inflamação gastrointestinal, perturbação digestiva, desconforto abdominal, dispepsia, diarreia, náusea, vómitos	Náuseas, dor abdominal, dispepsia, alteração dos hábitos intestinais (incluindo diarreia e obstipação)	Náuseas, vómitos, diarreia, espasmos, perda de apetite
Pouco frequentes	Pancreatite (casos de desfechos fatais com inibidores da ECA foram reportados muito excecionalmente), enzimas pancreáticas aumentadas, angioedema do intestino delgado, dor no abdómen superior incluindo gastrite, obstipação e boca seca	Vómitos, boca seca	
Raros	Glossite		Mal-estar abdominal, obstipação
Muito raros		Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival	Pancreatite
Desconhecido	Estomatite aftosa		
Afeções hepatobiliares			
Pouco frequentes	Enzimas hepáticas e/ou bilirrubina conjugada aumentadas		
Raros	Icterícia colestática, lesão hepatocelular		Colestase intra-hepática, icterícia
Muito raros		Icterícia, hepatite, enzimas hepáticas aumentadas *	
Desconhecido	Insuficiência hepática aguda, hepatite colestática ou citolítica (desfecho fatal tem sido muito excecional)		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Frequentes	Erupção cutânea em particular maculopapular		Urticária e outras formas de erupção cutânea
Pouco frequentes	Angioedema; muito excecionalmente, a obstrução das vias aéreas devido a angioedema pode ter um desfecho fatal; prurido, hiperidrose	Alopecia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, exantema, urticária	
Raros	Dermatite exfoliativa, urticária, onicólise		Reação de fotossensibilidade
Muito raros	Reação de fotossensibilidade	Angioedema, eritema multiforme, dermatite exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotossensibilidade	Reação do tipo lúpus eritematoso, reativação do lúpus eritematoso, vasculite necrosante e necrólise epidérmica tóxica
Desconhecido	Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pênfigo, psoríase agravada, dermatite psoriasiforme, exantema penfigoide ou liquenoide ou enantema, alopécia	Necrólise epidérmica tóxica	Eritema multiforme
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. Quistos e pólipos)			
Desconhecido			Cancro da pele não melanoma (Basalioma e Carcinoma pavimentocelular)**
Afeções musculosqueléticas e do tecido conjuntivo			
Frequentes	Espasmos musculares, mialgia	Tumefacção do tornozelo, câibras musculares	
Pouco frequentes	Artralgia	Artralgia, mialgia, dor nas costas	Câibras musculares
Desconhecido			
Doenças renais e urinárias			
Pouco frequentes	Compromisso renal incluindo insuficiência renal aguda, débito da urina aumentado, agravamento de proteinúria pré-existente, ureia no sangue aumentada, creatininemia aumentada	Perturbação da micção, nictúria, polaquiúria	Glicosúria, nefrite intestinal, disfunção renal, insuficiência renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama			
Frequentes			Impotência
Pouco frequentes	Impotência eréctil transitória, diminuição da líbido	Impotência, ginecomastia	
Desconhecido	Ginecomastia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Muito frequentes		Edema	
Frequentes	Dor torácica, fadiga	Fadiga, astenia	
Pouco frequentes	Pirexia	Dor torácica, dor, mal-estar geral	Febre
Raros	Astenia		
Desconhecido			Fraqueza
Exames complementares de diagnóstico			
Pouco frequentes		Aumento de peso, diminuição de peso	

* Na maioria dos casos com colestase. ** Cancro da pele não melanoma: com base em dados de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação cumulativa dose-dependente entre HCTZ e o CPNM. 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 através de: 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 **8. Advertências e precauções especiais de utilização** A segurança e eficácia da amlodipina em crises hipertensivas não foram estabelecidas. **Populações espe-**

ciais Mulheres grávidas: Inibidores da ECA como o ramipril, ou Antagonistas do Recetor da Angiotensina II (ARA) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser que a continuação do tratamento com inibidor da ECA/ARA seja essencial, as doentes que planeiam engravidar devem ter o seu tratamento alterado para anti-hipertensores alternativos que tenham um perfil de segurança para utilização durante a gravidez estabelecido. Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA/ARA deve ser imediatamente interrompido e, se necessário, iniciada a terapêutica alternativa (ver secção *Contraindicações*). Doentes com maior risco de hipotensão: Doentes com o sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente ativado encontram-se em risco de diminuição aguda e pronunciada da pressão sanguínea e deterioração da função renal devido à inibição da ECA, especialmente quando lhes é administrado um inibidor da ECA ou um diurético concomitantemente pela primeira vez ou quando 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 sanguínea, por exemplo em: • doentes com hipertensão grave • doentes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada • doentes com impedimento do enchimento ou esvaziamento do ventrículo esquerdo hemodinamicamente relevante (p. ex., estenose da válvula aórtica ou mitral) • 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 cuidadosamente ponderadas face ao risco de sobrecarga de volume). – Doentes em risco de isquemia cardíaca ou cerebral em caso de hipotensão aguda. A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial. Doentes com insuficiência cardíaca: Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução. Num estudo de longo prazo e controlado por placebo em doentes com insuficiência cardíaca (classes III e IV da NYHA), os casos notificados de incidência de edema pulmonar foram maiores no grupo tratado com amlodipina comparativamente ao grupo tratado com placebo. Os bloqueadores de canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, pois podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares futuros e mortalidade. Doentes com função hepática alterada: Paniltri não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático, uma vez que a quantidade do componente ramipril excede a dose máxima (2,5 mg) permitida nesta condição clínica. Doentes com compromisso renal: A função renal deve ser avaliada antes e durante o tratamento com Paniltri e a dose ajustada especialmente durante as semanas iniciais do tratamento. É necessário efetuar uma monitorização particularmente cuidadosa em doentes com compromisso da função renal (ver secção *Posologia e modo de administração*). Os diuréticos tiazídicos podem precipitar a ocorrência de azotemia em doentes com doença renal crónica. Quando Paniltri é utilizado em doentes com compromisso renal, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de eletrólitos (incluindo o potássio), creatinina e ácido úrico. Paniltri está contraindicado em doentes com compromisso renal grave, estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria renal no caso de um único rim funcional. Este medicamento não está recomendado no caso de um único rim funcional e em caso de hipocaliemia. Existe um risco de diminuição da função renal, particularmente em doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou após um transplante renal. Doentes idosos: Ver secção *Posologia e modo de administração.* Cirurgia: É recomendado que o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como o ramipril, seja descontinuado, quando possível, um dia antes da cirurgia. 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 concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno não é, portanto, recomendado (ver secção *Interações medicamentosas e outras formas de interação*). Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e deve ser 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. Angioedema: Foi notificado angioedema em doentes tratados com inibidores da ECA incluindo o ramipril (ver secção *Efeitos indesejáveis*). Este risco de angioedema pode ser aumentado em doentes a tomar medicações concomitantes como inibidores mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos) (por exemplo temsirolímus, everolímus, sirolímus), vildagliptina ou inibidores da neprilisina (NEP) (tal como o racecadotril). A combinação de ramipril com sacubitril/valsartan está contraindicada devido ao risco aumentado de angioedema (ver secção *Contraindicações*). Em caso de angioedema, o ramipril deve ser descontinuado. A terapêutica 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 *Efeitos indesejáveis*). Estes doentes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vómitos). Reações anafiláticas durante a dessensibilização: A probabilidade e gravidade das reações anafiláticas e anafilactóides ao veneno de insetos e outros alérgenos são aumentadas sob inibição da ECA. Deve ser considerada uma suspensão temporária do ramipril antes do início do processo de dessensibilização. Alterações nos eletrólitos séricos: Foi observada hipercaliemia em alguns doentes tratados com inibidores da ECA incluindo o ramipril. Os doentes em risco de desenvolverem hipercaliemia incluem aqueles com compromisso da função renal, os que têm idade (> 70 anos), diabetes mellitus não controlada, ou os 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 *Interações medicamentosas e outras formas de interação*). A Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética (SSIHA) e subsequente hiponatremia foram observadas 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. O tratamento com Paniltri deve apenas ser iniciado após a correção da hipocaliemia e eventual hipomagnesemia coexistente. As tiazidas e diuréticos relacionados podem provocar a ocorrência de hipocaliemia ou exacerbar a hipocaliemia pré-existente. As tiazidas devem ser utilizadas com precaução em doentes com doenças que podem provocar uma perda significante de potássio, tais como doença renal com perda de substâncias salinas ou afeções da função renal de origem pré-renal (cardiogénico). O risco de ocorrência de hipocaliemia (<3,5 mmol/l) deve ser prevenido em certas populações de risco, nomeadamente os idosos e/ou malnutridos e/ou doentes polimedicados, doentes cirróticos com edema e ascite, doentes com insuficiência coronária ou cardíaca. De facto, neste caso, a hipocaliemia aumenta a toxicidade cardíaca dos digitálicos e o risco de perturbações do ritmo. Doentes com um intervalo QT prolongado no ECG estão também em risco, quer a origem seja congénita ou provocada por medicamentos. A hipocaliemia (bem como a bradicardia) atuam depois como um fator que favorece a ocorrência de arritmias graves, em particular *torsades de pointes*, potencialmente fatal, especialmente na presença de bradicardia. É recomendada a normalização da hipocaliemia e eventual hipomagnesemia coexistente antes de iniciar o tratamento com diuréticos tiazídicos. O primeiro controlo do potássio sérico deve ser efetuado no decorrer da primeira semana após o início do tratamento. Depois disso, é recomendada a monitorização regular do potássio sérico. O equilíbrio eletrolítico, particularmente o do potássio, deve ser monitorizado em todos os doentes tratados com diuréticos tiazídicos. No tratamento crónico, os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados no início do tratamento. Um controlo a 3-4 semanas pode ser considerado, com base nos fatores de risco. Depois são recomendadas verificações regulares, especialmente em doentes em risco. Os níveis séricos de sódio devem ser monitorizados antes do início do tratamento e depois em intervalos regulares. Os diuréticos tiazídicos podem causar hiponatremia ou exacerbar hiponatremia pré-existente. Em sujeitos com uma diminuição significativa do sódio sérico e/ou uma depleção de volume significativa, como é observado em doentes que recebem doses elevadas de diuréticos, pode ocorrer, em casos raros, hipotensão sintomática após o início do tratamento com hidroclorotiazida. A diminuição plasmática do sódio pode ser inicialmente assintomática, por isso a monitorização regular é essencial e deve ser mais frequente em populações de risco, nomeadamente nos idosos, malnutridos e doentes cirróticos (ver secções *Efeitos indesejáveis*). Foram observados casos isolados de hiponatremia acompanhados por sintomas neurológicos (náuseas, desorientação progressiva, apatia). As tiazidas devem ser utilizadas apenas após a normalização do volume e/ou volume de sangue existente. Caso contrário, o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica apertada. Todos os doentes tratados com diuréticos tiazídicos devem ser periodicamente monitorizados para desequilíbrios eletrolíticos, em particular potássio, sódio e magnésio. Cancro da pele não melanoma: Foi observado um aumento do risco de cancro da pele não melanoma (CPNM) [basalioma e carcinoma pavimentocelular] com a exposição a doses de hidroclorotiazida (HCTZ) cumulativamente aumentadas em dois estudos epidemiológicos com base no Registo Nacional de Cancro da Dinamarca. As ações fotossensibilizantes da HCTZ podem atuar como um mecanismo possível para CPNM. Doentes que tomem HCTZ devem ser informados do risco de CPNM e aconselhados a verificar regularmente a sua pele para qualquer nova lesão e a reportar imediatamente qualquer lesão suspeita na pele. Devem ser aconselhadas aos doentes possíveis medidas preventivas, tais como exposição limitada à luz solar e a raios UV e, em caso de exposição, utilizar proteção adequada, de forma a reduzir o risco de cancro da pele. Lesões suspeitas na pele devem ser prontamente examinadas incluindo potencialmente exames histológicos de biópsias. Pode ser necessário reconsiderar a utilização de HCTZ em doentes que tenham tido anteriormente CPNM (ver também secção *Efeitos indesejáveis*). Neutropenia/agranulocitose: Foram raramente observados casos de neutropenia/agranulocitose, bem como de trombocitopenia e anemia, e também foram notificados casos de depressão da medula óssea. Recomenda-se a monitorização da contagem de leucócitos 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 compromisso da função renal, doentes com doença concomitante do colagénio (ex. lúpus eritematoso ou esclerodermia), e os que estejam a ser tratados com outros medicamentos que possam causar alterações no quadro sanguíneo (ver secções *Interações medicamentosas e outras formas de interação* e *Efeitos indesejáveis*). Diferenças étnicas: Os inibidores da ECA causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que aos não pertencentes a esta raça. Tal como com outros inibidores da ECA, 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 baixo nível de renina na população de hipertensos de raça negra. Tosse: Foi notificada tosse relacionada com a utilização de inibidores da ECA. Caracteristicamente esta tosse é não produtiva, persistente e desaparece após a interrupção da terapêutica. A tosse induzida pelos inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse. Fotossensibilidade: Foram reportados casos de reações de fotossensibilidade com a utilização de diuréticos tiazídicos (ver secção *Efeitos indesejáveis*). No caso de ocorrência de reação de fotossensibilidade durante o tratamento, é recomendado descontinuar o tratamento. Se a reinstituição da terapêutica for essencial, é recomendado proteger as áreas expostas ao sol ou a raios UVA artificiais. Miopia aguda e glaucoma de ângulo fechado: A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar uma reação idiossincrática, resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular que geralmente ocorrem dentro de horas a semanas, após o início do medicamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado, não tratado, pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper a hidroclorotiazida, tão rapidamente quanto possível. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir história de alergia à sulfonamida ou à penicilina. Glicémia e lipidémia: A terapêutica com tiazidas pode reduzir a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol e triglicéridos. Em doentes diabéticos, pode ser necessário o ajuste da dose de insulina ou dos medicamentos hipoglicemiantes orais. Ácido úrico: A hidroclorotiazida, tal como outros diuréticos, pode aumentar as concentrações plasmáticas de ácido úrico, devido à diminuição da sua excreção urinária, e consequentemente promover o desenvolvimento de hiperuricemia ou agravamento de hiperuricemia pré-existente e desencadear crises de gota em doentes suscetíveis. A dose deve ser ajustada de acordo com os níveis plasmáticos de ácido úrico. Combinações anti-hipertensivas: É aconselhável reduzir a dose quando em combinação com outro agente anti-hipertensivo, pelo menos inicialmente. O efeito anti-hiperten-

sor dos inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou inibidores da renina é potenciado por tratamentos que aumentam a atividade da renina plasmática (diuréticos). É recomendada precaução quando um inibidor da ECA, um antagonista da angiotensina II ou um inibidor direto da renina é administrado em conjunto com hidroclorotiazida, particularmente em doentes com depleção de cloreto de sódio e/ou doentes com hipovolémia. Atletas: Os atletas devem prestar especial atenção ao facto de que este medicamento contém uma substância ativa que pode induzir um resultado positivo nos testes analíticos antidoping. Outros: *Lúpus:* foram reportados casos de exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico com diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida. Reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais comuns com alergias e asma. **9. Interações medicamentosas e outras formas de interação** Não foram realizados estudos formais de interação com Paniltri e outros medicamentos. Portanto, apenas é fornecida nesta secção informação sobre interações com outros medicamentos que são conhecidas para os princípios ativos individuais. No entanto, é importante ter em consideração que Paniltri pode aumentar o efeito hipotensivo de outros agentes anti-hipertensivos (p. ex. diuréticos). Utilização concomitante não recomendada:

Componentes individuais de Paniltri	Interações conhecidas com os seguintes agentes	Efeito da interação com outros medicamentos
Ramipril e HCTZ	Sais de Lítio	A excreção do lítio pode ser reduzida por inibidores da ECA e tiazidas e, portanto, a toxicidade do lítio pode ser aumentada. A combinação de ramipril e hidroclorotiazida com lítio não é, por isso, recomendada. Por este motivo, é recomendada a monitorização cuidadosa do lítio sérico durante a utilização concomitante.
Ramipril	Membranas de alto fluxo em hemodiálise ou hemo--filtração	Tratamentos extracorporais que que promovam o contacto do sangue com superfícies carregadas negativamente, como a diálise ou a hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (ex. membranas de poliacrilnitrilo) e aférese de lipoproteína de baixa densidade com sulfato de dextrano, devido ao risco aumentado de reações anafilactóides graves (ver secção *Contraindicações*). Se tal 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.
	Sacubitril/valsartan	O uso concomitante de inibidores da ECA com uma combinação de sacubitril + valsartan é contraindicado, uma vez que aumenta o risco de angioedema (ver secções *Contraindicações* e *Advertências e precauções especiais de utilização*). A terapêutica com ramipril não deve ser iniciada até 36 horas após a toma da última dose de sacubitril + valsartan. Sacubitril + valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a toma da última dose de Paniltri.
Amlodipina	Toranja ou sumo de toranja	A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade pode ser aumentada em alguns doentes, resultando num aumento dos efeitos hipotensores.

Precauções na utilização:

Componentes individuais de Paniltri	Interações conhecidas com os seguintes agentes	Efeito da interação com outros medicamentos
Ramipril e HCTZ Ramipril	Anti-inflamatórios não esteroides e ácido acetilsalicílico	A redução do efeito anti-hipertensor do ramipril e da HCTZ deve ser antecipada. Para além disso, o tratamento concomitante com Paniltri e AINEs pode causar um risco aumentado de agravamento da função renal e um aumento do potássio sérico. Por isso, é recomendada a monitorização da função renal no início do tratamento, bem como uma hidratação adequada do doente.
	Sais de potássio, heparina, diuréti-cos poupadores de potássio e outras substâncias ativas que aumentam o potássio plasmático (incluindo trimetoprim, tacrolímus, ciclosporina)	Pode ocorrer hipercaliemia. Foi observado um aumento da incidência de hipercalemia em doentes que tomam inibidores da ECA e trimetoprim e numa combinação de dose fixa com sulfametoxazol (cotrimoxazol). É necessária uma monitorização cuidadosa do potássio sérico.
	Nitratos, antidepressivos tricíclicos, anestésicos, consumo agudo de álcool, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tansulosina, terazosina	Deve ser antecipado o risco de potenciação da hipotensão (ver secção *Posologia e modo de administração* referente aos diuréticos)
	Simpaticomiméticos vasopresso-res e outras substâncias (p.ex. isoproterenol, dobutamina, dopa-mina, epinefrina) que podem reduzir o efeito anti-hipertensor do ramipril	Recomenda-se a monitorização da pressão arterial. O efeito simpaticomimético vasopressor pode ser atenuado pela hidroclorotiazida.
	Alopurinol, imunosupressores, corti-costeroides, procainamida, citostáti-cos e outras substâncias que podem alterar o hemograma	Existe uma maior probabilidade de reações hematológicas (ver secção *Advertências e precauções especiais de utilização*).
	Agentes antidiabéticos incluindo in-sulina	Os inibidores da ECA podem diminuir a resistência à insulina. Em casos isolados, essa diminuição pode levar a reações hipoglicémicas em doentes tratados concomitantemente com antidiabéticos. Consequentemente, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis de glicemia, particularmente na fase inicial da coadministração.
	Inibidores mTOR ou vildagliptina (por ex. temsirolímus, everolímus, sirolí-mus)	É possível um risco aumentado de angioedema em doentes que tomam medicações concomitantes, tais como inibidores mTOR ou vildagliptina. Deve ser tida precaução no início da terapêutica (ver secção *Advertências e precauções especiais de utilização*).
	Inibidores da Neprilisina (NEP)	Tem sido notificado um risco aumentado de angioedema com o uso concomitante de inibidores da ECA e inibidores da NEP, como o racecadotril (ver secção *Advertências e precauções especiais de utilização*).
	Sacubitril/valsartan	O uso concomitante de inibidores ECA com sacubitril + valsartan está contraindicado, uma vez que aumenta o risco de angioedema.
Amlodipina	Inibidores do CYP3A4 (i.e., inibi-dores da protease, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou claritromicina, verapamilo ou diltiazem)	O uso concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 pode levar a um aumento significativo da exposição à amlodipina. O significado clínico destas alterações farmacocinéticas pode ser mais pronunciado em idosos. Como tal, a monitorização clínica e o ajuste de dose podem ser necessários.
	Indutores do CYP3A4 (i.e., rifampicina, hypericum perforatum)	Não existem dados disponíveis relativamente ao efeito dos indutores do CYP3A4 na amlodipina. A utilização concomitante de indutores do CYP3A4 pode levar a uma menor concentração plasmática de amlodipina. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando em conjunto com indutores do CYP3A4.
	Dantroleno (infusão)	Em animais, a fibrilação ventricular letal e o colapso cardiovascular são observados em associação com hipercaliemia, após administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendado que a coadministração de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e no controlo da hipertermia maligna.
	Sinvastatina	A coadministração de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina, em comparação com a sinvastatina em monoterapia. A dose de sinvastatina deve ser limitada a 20 mg por dia, em doentes que estejam a tomar amlodipina.
	Ciclosporina	Não foram efetuados estudos de interação entre ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou outras populações, com a exceção de doentes submetidos a transplante renal, onde se observou um aumento da concentração de ciclosporina (média 0% - 40%). A monitorização dos níveis de ciclosporina deve ser tomada em consideração em doentes submetidos a transplante renal que estejam a tomar amlodipina, e devem ser efetuadas reduções da dose de ciclosporina conforme necessário.
	Tacrolímus	Existe um risco de elevação dos níveis séricos de tacrolímus quando é coadministrado com amlodipina. De forma a evitar a toxicidade associada ao tacrolímus, a administração de amlodipina em doentes tratados com tacrolímus requer a monitorização dos níveis séricos de tacrolímus e um ajuste da dose de tacrolímus quando apropriado.

HCTZ	Fármacos que podem provocar hipocaliemia	A hipocaliemia é um fator predisponente para perturbações do ritmo cardíaco (em particular, *torsades de pointes*) e para o aumento da toxicidade de certos fármacos, como a digoxina. Assim, fármacos que possam causar hipocaliemia estão envolvidos num número elevado de interações. Estes são diuréticos caliuréticos, isoladamente ou combinados, laxantes estimulantes, glucocorticoides, o tetracosactido e anfotericina B (via i.v.).
	Fármacos que podem provocar hiponatremia	Alguns fármacos estão mais frequentemente envolvidos na ocorrência de hiponatremia. São os diuréticos, a desmopressina, os antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina, a carbamazepina e a oxcarbazepina. A combinação destes fármacos pode aumentar o risco de hiponatremia.
	Medicamentos que podem provocar *torsades de pointes*	Devido ao risco de hipocaliemia, a hidroclorotiazida deve ser administrada com precaução quando associada a medicamentos que podem induzir *torsades de pointes*, em particular antiarrítmicos da Classe Ia e da Classe III e alguns antipsicóticos. Deve corrigir-se qualquer hipocaliemia antes da administração do produto e proceder a monitorização clínica, eletrolítica e eletrocardiográfica.
	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 glicemia durante a fase inicial da administração concomitante destes medicamentos.
	Anticoagulantes orais	O efeito anticoagulante pode ser diminuído devido à utilização concomitante de hidroclorotiazida.
	Glicosídeos cardíacos, 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 (p. ex. hipocaliemia, hipomagnesemia). Deve monitorizar-se o potássio sérico inicialmente e proceder a monitorização clínica, eletrolítica e eletrocardiográfica.
	Diuréticos poupadores de potássio (isolado ou combinado)	A combinação racional, útil para alguns doentes, não exclui a ocorrência de hipocaliemia ou, em particular na insuficiência renal e diabetes, hipercaliemia. Deve monitorizar-se o potássio sérico, realizar eletrocardiograma, e se apropriado, reconsiderar o tratamento.
	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; consequentemente é necessário efetuar uma monitorização cuidadosa dos níveis de cálcio séricos.
	Fármacos causadores de hipotensão ortostática	Anti-hipertensores podem provocar hipotensão ortostática. É o caso dos nitratos, inibidores da fosfodiesterase tipo 5, bloqueadores alfa, incluindo os direcionados para utilização urológica (alfuzosina, doxazosina, prazosina, silodosina, tansulosina e terazosina), dos antidepressivos tricíclicos e neurolépticos fenotiazínicos, agonistas dopaminérgicos, levodopa, baclofeno, amifostina.
	Carbamazepina	Risco de hiponatremia devido ao efeito aditivo com a hidroclorotiazida. Monitorização clínica e biológica.
	Sequestradores dos ácidos biliares (resinas quelantes) (p.ex. colestiramina)	Os sequestradores dos ácidos biliares ligam-se aos diuréticos tiazídicos no intestino e prejudicam a sua absorção gastrointestinal em 43-85%. A administração da tiazida 4 horas após o sequestrador de ácidos biliares reduz a absorção da hidroclorotiazida em 30-35%. Administrar a tiazida 2-4 horas antes ou 6 horas após o sequestrador de ácidos biliares. Manter uma sequência de administração consistente. Monitorizar a tensão arterial, e aumentar a dose de tiazida, se necessário.
	Meios de contraste contendo iodo	Em caso de desidratação induzida por diuréticos, incluindo a hidroclorotiazida, existe um risco aumentado de compromisso agudo da função renal, principalmente com a utilização de doses elevadas de meios de contraste contendo iodo. Re-hidratar antes da administração do produto iodado.
	Ciclosporina	Risco de aumento na hipercreatinemia sem modificação das concentrações sanguíneas de ciclosporina, mesmo na ausência de depleção de sódio. Ainda existe risco de hiperuricemia e gota como complicações.

Duplo bloqueio do SRAA com ARA, inibidores da ECA ou aliscireno: Os ensaios clínicos revelaram que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através da utilização concomitante de inibidores da ECA, antagonistas do recetor da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de eventos adversos como a hipotensão, hipercaliemia e a diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda), comparando com a utilização de um único agente que atue no SRAA. **10. Titular da autorização de introdução no mercado** Laboratório MEDINFAR - Produtos Farmacêuticos, SA Rua Henrique de Paiva Couceiro, nº 29, Venda Nova, 2700-451 Amadora **Medicamento sujeito a receita médica. Comparticipado de acordo com o escalão B (69%). Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado.** 12/2020.