

NAPRIX D®

ramipril + hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕES

Cápsulas com 5 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida. Embalagens contendo 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Naprix D® contém 5 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: carbonato de sódio, hipromelose, sacarose, amido, copovidona, lactose monoidratada, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio, corante vermelho FD&C 40 e amarelo quinolina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hipertensão arterial e em pacientes nos quais o uso da associação ramipril + hidroclorotiazida esteja indicada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vários estudos clínicos foram realizados para comprovação da eficácia e segurança do uso desta associação no tratamento da hipertensão arterial.

Heidbreder *et al.* (1992) conduziram estudo multicêntrico de grupos paralelos, duplo-cego, no qual foram avaliadas a eficácia e a segurança da terapia combinada ramipril + hidroclorotiazida (5 mg + 25 mg) comparadas às monoterapias de ramipril 5 mg e 10 mg em pacientes com hipertensão leve e moderada que não tinham respondido adequadamente ao ramipril 5 mg isolado. Os pacientes foram inicialmente tratados com doses únicas durante uma semana com ramipril 2,5 mg e três semanas com ramipril 5 mg. Dos 240 pacientes avaliados, 165 foram subsequentemente classificados como não responsivos (pressão arterial diastólica < 90 mmHg) e foram randomizados para um dos três tratamentos duplo-cegos nas próximas quatro semanas. Na fase duplo-cega, a média das reduções das pressões sistólica e diastólica em posição supina no final do estudo foi significativamente maior no grupo da associação 5 mg + 25 mg (11,6/10,6 mmHg) em relação aos grupos do ramipril 5 mg (6,2/5,9 mmHg, ambos $p < 0,01$) e ramipril 10 mg (7,4/7,1 mmHg, ambos com $p < 0,05$). A proporção de respondedores foi também maior na terapia combinada (72%) do que na monoterapia (48% para ramipril 5 mg e 62% para ramipril 10 mg). As três modalidades de tratamento foram bem toleradas. Análises de valores laboratoriais não revelaram alterações clinicamente importantes.

Scholze *et al.* (1993) realizaram estudo em 21 centros ambulatoriais, envolvendo pacientes com hipertensão leve e moderada (estágios I e II da Organização Mundial da Saúde – OMS, pressão sanguínea diastólica de 100 mmHg a 115 mmHg nas duas últimas semanas); de 581 pacientes selecionados, 534 foram randomizados para terapia duplo-cega, dos quais 517 completaram o estudo. O desenho do estudo contemplava uma fase inicial de placebo de duas a quatro semanas, seguida de uma fase de seis semanas de seguimento duplo-cego em grupos paralelos: 4 x 3 fatorial (2,5 mg, 5 mg e 10 mg de ramipril; 12,5 mg e 25 mg de hidroclorotiazida; todas as seis combinações; placebo).

Dos resultados, obtidos aos pares, as combinações de 5 mg de ramipril com 12,5 mg e 25 mg de hidroclorotiazida e de 10 mg de ramipril com 12,5 mg de hidroclorotiazida produziram redução significativamente maior da pressão arterial que os respectivos componentes isolados. As combinações envolvendo 5 mg e 10 mg de ramipril com 12,5 mg e 25 mg de hidroclorotiazida também se mostraram mais eficientes do que seus componentes isolados. Abandono ou perda, além de reações adversas, foram mínimos em todas as modalidades de tratamento. Foi observada grande queda de potássio sérico com 25 mg de hidroclorotiazida, mas não na terapia combinada. A adição de ramipril parece ter reduzido o efeito hiperuricêmico da hidroclorotiazida. Várias combinações de dose de ramipril e hidroclorotiazida produziram maior redução de pressão arterial que a monoterapia nas mesmas doses. Globalmente, a combinação de 5 mg de ramipril com 25 mg de hidroclorotiazida produziu a melhor redução média da pressão arterial.

Genthon *et al.* (1994) realizaram estudo multicêntrico, duplo-cego, e de grupos paralelos para comparar a eficácia e a segurança de combinação de baixa dose de ramipril 2,5 mg + 12,5 mg de hidroclorotiazida em relação à monoterapia. Após a quarta semana corrida de placebo, os pacientes foram randomizados para receber ramipril 2,5 mg (n = 218) ou hidroclorotiazida 12,5 mg (n = 220), ou combinação fixa de ramipril + hidroclorotiazida 2,5 mg + 12,5 mg (n = 222) pelo período de oito semanas. No final do estudo, em que 624 pacientes completaram o tratamento, a redução da pressão diastólica foi maior no grupo de combinação ramipril + hidroclorotiazida em relação às monoterapias.

A incidência de eventos adversos foi mais baixa no grupo de combinação ramipril + hidroclorotiazida em relação às monoterapias, e não houve alterações laboratoriais clinicamente significantes no grupo da associação.

Num ensaio clínico fase III, randomizado, paralelo, multicêntrico, com avaliação de desfecho cega foram avaliadas a eficácia e a segurança da associação 5 mg ramipril + 25 mg de hidroclorotiazida em duas formulações: cápsulas (Naprix D®) versus comprimidos (medicação de referência). O tratamento teve a duração de oito semanas com

acompanhamento de 119 pacientes, com idade média de 56,6 anos (sendo 51,4% do sexo feminino), diagnosticados com hipertensão estágio 1 e 2, conforme definições da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. As formulações foram administradas pela manhã, em dose única diária. Os parâmetros primários utilizados como critério para avaliação de eficácia foram as diferenças nos valores médios da pressão arterial sistólica (PAS) obtidos pela monitorização de pressão arterial (MAPA) em 24 horas. Como parâmetros secundários foram utilizadas as diferenças nos valores médios da pressão arterial diastólica (PAD) obtidos pelo MAPA em 24 horas; médias de PAS e PAD no período de vigília e de sono; proporção de descenso da PAS e PAD; diferença da pressão de pulso de 24 horas e de consultório; e PAS e PAD de consultório. O objetivo secundário foi a avaliação de segurança através da ocorrência de eventos adversos, sintomas clínicos, alterações eletrocardiográficas e laboratoriais clinicamente significativas. O estudo demonstrou a não inferioridade da formulação cápsula em relação à formulação de comprimido em termos de PAS de 24 h medidas por MAPA. Após oito semanas de tratamento, foi alcançada uma redução média de 16,1 mmHg nos níveis tensionais sistólicos no grupo tratado com Naprix D[®] cápsulas (de 149,1 ± 14,7 mmHg para 133,0 ± 13,3 mmHg), sem diferença estatisticamente significativa entre ambas as medicações. Em relação aos níveis tensionais diastólicos, Naprix D[®] cápsulas demonstrou uma redução média de 8,8 mmHg (de 93,7 ± 10,8 mmHg para 84,9 ± 10,8 mmHg), igualmente sem diferença estatisticamente significativa entre ambas as medicações (P=0,87). A porcentagem de eventos adversos observados no estudo, que poderiam estar relacionados às medicações, foi de 15,3% no grupo Naprix D[®] cápsulas e de 11,7% no grupo ramipril + hidroclorotiazida comprimidos, sem diferença estatística significativa entre ambos os grupos (P=0,76). Não foram observados eventos adversos graves e as alterações eletrocardiográficas ou laboratoriais foram pouco expressivas em ambos os braços do estudo, sem diferença estatisticamente significativa. Os eventos adversos mais comuns (possivelmente atribuíveis ao tratamento) observados no grupo Naprix D[®] cápsulas e ramipril + hidroclorotiazida comprimidos foram, respectivamente, tosse (10,2% vs 3,3%), cefaleia (0% vs 5%), síncope (1,7% vs 0%), desconforto abdominal (1,7% vs 0%), palpitação (0% vs 1,7%), aumento da pressão arterial (0% vs 1,7%), tontura (0% vs 1,7%), hipotensão (0% vs 1,7%), prurido (0% vs 1,7%), eritema (0% vs 1,7%) e sudorese noturna (1,7% vs 0%).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Naprix D[®] apresenta propriedades anti-hipertensivas e diuréticas. O ramipril e a hidroclorotiazida são utilizados isoladamente ou em combinação no tratamento da hipertensão arterial. Seus efeitos anti-hipertensivos são complementares. Os efeitos de diminuição da pressão arterial dos dois componentes são aproximadamente aditivos, enquanto a perda de potássio que acompanha a ação da hidroclorotiazida é atenuada pelo uso do ramipril.

– ramipril

O ramiprilato (metabólito ativo) inibe a enzima dipeptilcarboxipeptidase I, que catalisa a conversão da angiotensina I em angiotensina II, e o esgotamento da bradicinina, resultando em vasodilatação. Como a angiotensina II estimula também a liberação de aldosterona, o ramiprilato promove a redução da secreção de aldosterona. O aumento da atividade da bradicinina contribui, provavelmente, para os efeitos cardíacos e endotélio-protetor observados em estudos com animais. Não está ainda estabelecida a relação desses efeitos com certas reações adversas, como a tosse irritativa. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) são eficazes mesmo em pacientes com hipertensão de renina baixa. Foi observado que a resposta média aos inibidores da ECA foi menor em pacientes negros hipertensos (afro-caribenhos, geralmente com hipertensão com renina baixa) do que nos não negros.

Após administração do ramipril, é observada redução acentuada da resistência arterial periférica, no geral, sem alterações significativas do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular. A administração de ramipril ao hipertenso reduz a pressão sanguínea tanto na posição supina quanto na ortostática, sem aumento compensatório da frequência cardíaca. O início do efeito anti-hipertensivo após dose única oral, no geral, pode ser observado após uma a duas horas, alcançando o máximo em três a seis horas, com duração de efeito de cerca de 24 horas. Já o efeito máximo observado pela administração contínua se dá após três a quatro semanas e se mantém estável com a continuidade do tratamento, conforme foi demonstrado em estudos clínicos. A interrupção abrupta do ramipril não produz aumento rebote rápido e excessivo da pressão arterial.

O pró-fármaco ramipril passa por extenso metabolismo hepático de primeira passagem, essencial à formação de seu único metabólito ativo, o ramiprilato.

Adicionalmente, nessa ativação a ramiprilato, o ramipril é glicuronizado e transformado em ramipril-dicetopiperazina (éster). O ramiprilato também é glicuronizado a ramiprilato-dicetopiperazina (ácido). O resultado dessa ativação/metabolização do pró-fármaco é a biodisponibilização de aproximadamente 20% da dose administrada oralmente de ramipril. Após a administração oral de 10 mg de ramipril marcado radioativamente, aproximadamente 40% da radioatividade total foi excretada nas fezes e cerca de 60%, na urina. Após administração intravenosa de ramipril, aproximadamente 50% a 60% da dose foi detectada na urina (como ramipril e seus metabólitos), sendo 50% aparentemente eliminada por vias não renais. Após administração intravenosa do ramiprilato, cerca de 70% da substância e de seus metabólitos foram encontrados na urina, indicando eliminação de ramiprilato de aproximadamente 30% por via não renal.

Após a administração oral de 5 mg de ramipril em pacientes com drenagem dos ductos biliares, aproximadamente a mesma quantidade de ramipril e metabólitos foi excretada pela urina e pela bile durante as primeiras 24 horas. Aproximadamente 80% a 90% dos metabólitos encontrados na urina e na bile foram identificados como ramiprilato ou metabólitos do ramiprilato. Ramipril-glicuronídeo e ramipril-dicetopiperazina representaram cerca de 10% a 20% da

quantidade total, enquanto a quantidade de ramipril não metabolizado foi de aproximadamente 2%. Estudos realizados em animais durante a fase de amamentação demonstraram que o ramipril passa para o leite materno. O ramipril é rapidamente absorvido após administração oral. Conforme foi demonstrado pela recuperação da radioatividade na urina, a absorção de ramipril é de pelo menos 56%. Com alimentos, a absorção do ramipril não sofre efeito relevante. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de uma hora após administração oral. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente uma hora. As concentrações plasmáticas máximas de ramiprilato são atingidas em duas a quatro horas após a administração oral de ramipril. O declínio das concentrações plasmáticas do ramiprilato é polifásica. A meia-vida de distribuição inicial e da fase de eliminação é de aproximadamente três horas, seguida por uma fase intermediária (meia-vida de aproximadamente 15 horas) e por uma fase terminal com concentrações plasmáticas de ramiprilato muito baixas e com meia-vida de aproximadamente quatro a cinco dias. A fase terminal está relacionada à dissociação lenta do ramiprilato da sua ligação estrita, mas saturável, à ECA. Apesar da longa fase terminal, a dose única diária maior ou igual a 2,5 mg de ramipril promove concentrações plasmáticas de ramiprilato no estado de equilíbrio após aproximadamente quatro dias.

A meia-vida "efetiva", que é relevante para a determinação da dose, é de 13 a 17 horas, na administração de doses múltiplas. Após administração intravenosa, o volume de distribuição sistêmica de ramipril é de aproximadamente 90 litros e o volume de distribuição sistêmica relativa do ramiprilato é de aproximadamente 500 litros. Em estudos *in vitro*, o ramiprilato demonstrou constantes inibitórias gerais de 7 pmol/L e meia-vida de dissociação da ECA de 10,7 horas, que indicam alta potência. As taxas de ligação do ramipril e do ramiprilato às proteínas são de aproximadamente 73% e 56%, respectivamente. Em voluntários sadios com idade entre 65 e 76 anos, os parâmetros farmacocinéticos do ramipril e do ramiprilato são semelhantes aos de voluntários sadios jovens. A excreção renal do ramiprilato é reduzida em pacientes com alterações da função renal, e o *clearance* renal do ramiprilato é proporcionalmente relacionado ao *clearance* de creatinina. Isso resulta na elevação das concentrações plasmáticas de ramiprilato, que diminuem de maneira mais lenta do que em pessoas com função renal normal. A alteração da função hepática retarda a ativação de ramipril em ramiprilato quando da administração de doses elevadas (10 mg) de ramipril, resultando na elevação dos níveis plasmáticos de ramipril e na diminuição da eliminação de ramiprilato. Tanto em pessoas saudáveis como em hipertensos, não foi observado acúmulo relevante de ramipril e ramiprilato após administração oral de 5 mg de ramipril uma vez ao dia, durante duas semanas, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

– hidroclorotiazida

É um diurético tiazídico que inibe a reabsorção de sódio e cloreto no túbulo distal. A excreção renal aumentada desses íons leva ao aumento do débito urinário, com aumento da excreção de potássio e magnésio e diminuição da excreção de ácido úrico. Altas doses resultam no aumento da excreção de bicarbonato; no tratamento prolongado, ocorre diminuição da excreção de cálcio. Possivelmente, os mecanismos de ação anti-hipertensiva da hidroclorotiazida são pela alteração do balanço sódico, diminuição do volume aquoso extracelular e plasmático, alteração na resistência vascular renal e diminuição da resposta à norepinefrina e angiotensina II.

Após administração de hidroclorotiazida, a excreção de água e eletrólitos se dá em cerca de duas horas, atinge seu pico após três a seis horas e tem duração de seis a 12 horas. O início da ação anti-hipertensiva ocorre em três a quatro dias, com duração de até uma semana após a interrupção do tratamento. Nos tratamentos prolongados, foi observada redução da pressão arterial com doses menores que as necessárias para obter efeito diurético. A diminuição da pressão arterial foi acompanhada de discreto aumento da fração filtrada, da resistência vascular renal e da atividade da renina plasmática. Altas doses únicas de hidroclorotiazida reduzem o volume plasmático, a taxa de filtração glomerular, o fluxo plasmático renal e a pressão arterial média. Já no tratamento em longo prazo com doses menores, o volume plasmático permanece diminuído, e o débito cardíaco e a taxa de filtração glomerular retornam aos níveis pré-tratamento. Ocorre redução da resistência vascular, e a pressão arterial média mantém-se baixa. Os diuréticos tiazídicos podem inibir a lactação.

Aproximadamente 70% da hidroclorotiazida é absorvida após administração oral, apresentando biodisponibilidade de aproximadamente 70%. A concentração máxima de 70 ng/mL é atingida em uma hora e meia a quatro horas após administração oral de 12,5 mg de hidroclorotiazida, a concentração máxima de 142 ng/mL é alcançada de duas a cinco horas após a administração oral de 25 mg de hidroclorotiazida, e a concentração máxima de 260 ng/mL é atingida de duas a quatro horas após a administração oral de 50 mg de hidroclorotiazida. Aproximadamente 40% da hidroclorotiazida se liga às proteínas plasmáticas. A hidroclorotiazida é quase totalmente excretada (mais de 95%) pelos rins na forma inalterada. Após administração oral em dose única, 50% a 70% da dose é excretada dentro de 24 horas. É possível detectar na urina quantidades da substância em menos de 60 minutos de sua administração. A meia-vida de eliminação é de cinco a seis horas. No caso de insuficiência renal, a excreção é reduzida e a meia-vida, prolongada. O *clearance* renal da hidroclorotiazida está intimamente correlacionado ao *clearance* de creatinina. Em pacientes com taxa de filtração glomerular menor do que 10 mL/min, apenas 10% da dose administrada foi encontrada na urina. Estudos mais recentes indicam que parte do fármaco é excretada por via não renal (bile). A hidroclorotiazida passa em pequenas quantidades para o leite materno. Não foram observadas alterações relevantes na farmacocinética da hidroclorotiazida na cirrose hepática.

– ramipril + hidroclorotiazida

De acordo com estudos realizados, não ocorre influência na biodisponibilidade dos componentes isolados quando da administração conjunta de ramipril e hidroclorotiazida. Pode-se considerar como bioequivalentes a combinação de doses fixas de comprimidos de 5 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida e a combinação livre de cápsulas de 5 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Naprix D[®] é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao ramipril ou à hidroclorotiazida; aos inibidores da ECA; aos tiazídicos ou às sulfonamidas; ou a qualquer componente de sua formulação. Pacientes com história de angioedema induzido por inibidores da ECA (pessoas de etnia negra têm risco maior de desenvolver essa complicação); com angioedema hereditário ou idiopático. Pacientes com insuficiência renal grave em diálise com membranas de alto fluxo ou aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano. Pacientes com estenose hemodinamicamente significativa da artéria renal (uni ou bilateral). Pacientes com distúrbio significativo no balanço eletrolítico, como hipopotassemia, hiponatremia e hipocalcemia. Depleção da medula óssea. Pacientes com doença cerebrovascular, insuficiência coronária; insuficiência hepática severa. Gravidez e lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Angioedema de cabeça, pescoço ou extremidades: Na ocorrência de angioedema durante a administração de inibidores da ECA, o tratamento deverá ser interrompido. Na ocorrência de angioedema de face, extremidades, lábios, pálpebras, língua, glote ou laringe, o médico deverá ser imediatamente informado e a administração do medicamento, suspensa. O tratamento emergencial de angioedema com risco de morte inclui a administração imediata de epinefrina (via SC ou IV lenta), acompanhada de monitoração do eletrocardiograma (ECG) e da pressão arterial. É recomendada a hospitalização e monitoração do paciente no mínimo por 12 a 24 horas e, somente após o desaparecimento completo dos sintomas, deve-se dar a alta hospitalar.

Angioedema intestinal: Manifesto na forma de dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito) e em alguns casos também com angioedema facial. Após a interrupção da administração do inibidor da ECA, houve reversão dos sintomas.

Dirigindo veículos ou realizando tarefas que requeiram atenção: Alguns sintomas de redução da pressão arterial como a superficialização de consciência e vertigem, podem prejudicar a capacidade de concentração e reação do paciente; portanto, é necessária cautela quando dirigir ou operar equipamentos que requeiram atenção, especialmente após a dose inicial, o aumento de dose ou a associação com outros anti-hipertensivos ao Naprix D[®].

Monitoração da função renal: É recomendada a monitoração da função renal, principalmente nas primeiras semanas de tratamento com um inibidor da ECA. Os seguintes grupos de pacientes devem ser controlados com atenção especial face à possibilidade de diminuição excessiva da pressão arterial: com insuficiência cardíaca severa; com hipertensão maligna; desidratados; com doença vascular renal, incluindo estenose uni ou bilateral da artéria renal; com alteração da função renal ou em transplantados; tratados previamente com diurético; com estenose de artérias coronárias ou cerebrais.

Monitoração eletrolítica: Devem ser monitorados regularmente os níveis séricos de sódio, potássio, cálcio, ácido úrico e a glicemia. Pacientes com função renal alterada devem ser monitorados com maior frequência em relação ao potássio sérico.

Monitoração hematológica: Deve ser monitorada a contagem de leucócitos a fim de se detectar possível leucopenia, sendo recomendadas avaliações mais frequentes na fase inicial do tratamento em pacientes com alteração da função renal, com doenças de colágeno (lúpus eritematoso ou esclerodermia) ou, ainda, nos pacientes tratados com outros medicamentos que possam alterar o perfil hematológico.

Uso em idosos: Alguns idosos podem ser especialmente responsivos ao tratamento com inibidores da ECA, por isso é recomendada a avaliação da função renal no início do tratamento (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Uso em pacientes com sistema renina-angiotensina hiperativado: Cuidados especiais devem ser tomados no tratamento de pacientes com o sistema renina-angiotensina hiperativado (ver item “8. Posologia e modo de usar”), pois há risco de queda pronunciada da pressão arterial e deterioração da função renal devido à inibição da ECA, especialmente quando um inibidor da ECA e um diurético forem administrados concomitantemente pela primeira vez ou em dose maior. Em ambos os casos, a pressão arterial deve ser monitorada rigorosamente até a exclusão da possibilidade de queda aguda e/ou intensa. A ativação significativa do sistema renina-angiotensina pode ser suprimida e requerer supervisão médica especial na fase inicial do tratamento em pacientes nas seguintes condições: com hipertensão severa e, principalmente, com hipertensão maligna; com insuficiência cardíaca concomitante e particularmente severa; pacientes com diminuição hemodinamicamente relevante do influxo ou do efluxo ventricular esquerdo (por exemplo: estenose da válvula aórtica ou da válvula mitral); com estenose de artéria renal hemodinamicamente relevante; pré-tratados com diuréticos, nos quais a descontinuação do tratamento ou a redução da dose de diurético não for possível; que apresentem ou possam desenvolver deficiência hídrica ou salina (como resultado da ingestão insuficiente de sais ou líquidos, como resultado de diarreia, vômito ou sudorese excessiva, ou nos casos em que a reposição de sal ou líquidos for inadequada). Nos quadros de desidratação, hipovolemia ou depleção salina, é recomendado que essas alterações sejam corrigidas antes do início da terapia (pacientes com insuficiência cardíaca devem ser cuidadosamente avaliados em relação ao risco de sobrecarga de volume).

Quando essas condições se tornarem clinicamente relevantes, o tratamento com Naprix D® somente deverá ser iniciado ou continuado após a adoção de medidas apropriadas para a prevenção da redução excessiva da pressão arterial e da deterioração da função renal.

Uso em pacientes com risco especial de queda acentuada da pressão arterial: Afase inicial do tratamento requer supervisão médica especial de pacientes que apresentam risco de redução acentuada da pressão arterial (por exemplo, pacientes com estenose hemodinamicamente significativa de artérias coronárias ou cerebrais).

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução: Estudos prolongados com ramipril em ratos e em camundongos não demonstraram nenhuma indicação de efeito carcinogênico. Em ratos, túbulos renais com células oxifílicas e túbulos com hiperplasia celular oxifílica foram considerados como resposta às alterações funcionais e morfológicas, e não como uma resposta neoplásica ou pré-neoplásica. Estudo de carcinogenicidade com hidroclorotiazida em camundongos produziu evidência equivocada de atividade carcinogênica em animais machos quando da administração de altas doses (na forma de incidência aumentada da neoplasia hepatocelular). Não houve evidências de carcinogenicidade em camundongo fêmea. Estudo com hidroclorotiazida em ratos e em ratas também não apresentou evidência de carcinogenicidade potencial. Com base nestas evidências, pode-se assumir que a hidroclorotiazida não apresenta potencial neoplásico. Estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos com essa combinação, uma vez que os resultados dos testes com cada componente isoladamente não demonstraram nenhuma evidência de tal risco. Testes extensivos de mutagenicidade utilizando vários sistemas de análise demonstraram que o ramipril não apresenta nenhuma propriedade mutagênica ou genotóxica. Há evidência limitada de genotoxicidade da hidroclorotiazida *in vitro*. Pode-se deduzir a partir dos dados *in vivo* que a substância não é mutagênica. Não foram realizados estudos de mutagenicidade com essa combinação, pois os resultados dos testes com cada componente isoladamente não demonstraram evidência de qualquer tipo de risco. Estudos de toxicidade reprodutiva conduzidos com ramipril em ratos, coelhos, e em macacos não evidenciaram nenhuma propriedade teratogênica. A fertilidade não foi alterada tanto nas fêmeas quanto nos machos. A administração de ramipril em doses de 50 mg/kg de peso corpóreo em ratas, durante o período fetal e no período de amamentação, produziu danos renais irreversíveis (dilatação da pélvis renal) na prole. Em estudos conduzidos com animais, a hidroclorotiazida atravessou a placenta. Estudos conduzidos com camundongos, ratos e coelhos não sugeriram efeito teratogênico. Em estudo com 7.500 gestantes que utilizaram hidroclorotiazida, 107 usaram o medicamento no primeiro trimestre gestação. Houve suspeita de desenvolvimento de trombocitopenia neonatal após a administração de hidroclorotiazida na segunda metade da gestação. Existe a possibilidade de que a alteração no balanço eletrolítico das gestantes possa afetar o feto. Em estudos de embriotoxicidade, a combinação ramipril + hidroclorotiazida foi administrada durante a fase crítica da organogênese em ratas, com doses diárias de 1 mg/kg de peso corpóreo, 10 mg/kg de peso corpóreo, 150 mg/kg de peso corpóreo, 600 mg/kg de peso corpóreo ou 2.400 mg/kg de peso corpóreo, e em coelhas com doses diárias de 0,96 mg/kg de peso corpóreo, 2,40 mg/kg de peso corpóreo ou 6,00 mg/kg de peso corpóreo. A hidroclorotiazida foi estudada de maneira similar, isoladamente, em doses diárias de 125 mg/kg de peso corpóreo, 500 mg/kg de peso corpóreo ou 2.000 mg/kg de peso corpóreo em ratas, e em doses diárias de 2 mg/kg de peso corpóreo em coelhas; essas doses correspondem às proporções de hidroclorotiazida contidas na combinação de altas doses. Em estudos conduzidos em ratas com cria, a combinação foi administrada nas doses de 1 mg/kg de peso corpóreo e 10 mg/kg de peso corpóreo, sem complicações.

Doses de 150 mg/kg de peso corpóreo mostraram efeitos tóxicos nessas ratas e resultaram na redução da alimentação e do ganho de peso. O peso do coração e do fígado foi reduzido. Sintomas clínicos de toxicidade e óbitos ocorreram com a administração de doses de 2.400 mg/kg de peso corpóreo. Nas doses de 150 mg/kg de peso corpóreo, houve aumento da excreção urinária e, após 2.400 mg/kg de peso corpóreo, o peso dos rins foi discretamente aumentado. Esses efeitos foram atribuídos à ação farmacodinâmica da hidroclorotiazida. O desenvolvimento do embrião não foi afetado pela dose de 1 mg/kg de peso corpóreo. Doses de 10 mg/kg de peso corpóreo resultaram em discreto retardo do desenvolvimento do feto, que se manifestou como ossificação esquelética atrasada e, nas doses de 150 mg/kg de peso corpóreo, por redução de peso e altura. A placenta também sofreu redução de peso. Investigações morfológicas conduzidas em fetos revelaram aumento da ocorrência de dilatação da pélvis renal e do ureter, bem como, aumento da ondulação e da espessura das costelas em doses de 150 mg/kg de peso corpóreo e em doses de 600 mg/kg de peso corpóreo, redução da curvatura da escápula e dos ossos dos membros. Esses estudos com hidroclorotiazida isolada confirmaram que o aumento do retardo do desenvolvimento fetal é devido à ação do diurético. As outras conclusões apontam uma ação conjunta dos dois componentes da combinação. A administração da combinação em coelhas em doses de 0,96 mg/kg de peso corpóreo, resultou em leve redução da ingestão de alimento e em estagnação do peso corpóreo. Entretanto, não houve efeito adverso no desenvolvimento intrauterino da prole. Após administração de doses de 2,40 mg/kg de peso corpóreo e 6,00 mg/kg de peso corpóreo, as coelhas com cria reduziram sua ingestão de alimentos e de água, e perderam peso corpóreo; além disso, óbitos e abortos espontâneos ocorreram com essa dosagem, e os fetos vivos mostraram discreto retardo do crescimento ao nascer. Não foi detectado nenhum sinal de anomalias externas ou de anomalias afetando órgãos internos ou do esqueleto dos fetos, que pudesse ser atribuído à administração combinada. Quando a hidroclorotiazida foi administrada isoladamente em doses diárias de 2 mg/kg de peso corpóreo, notou-se que esta foi tolerada pelas coelhas e pelos seus fetos. Os dois estudos em ratas e em coelhas revelaram que a combinação é, de algum modo, mais tóxica que os componentes isolados: porém, nenhum estudo revelou sinais de efeito teratogênico da combinação ou da hidroclorotiazida isolada. Estudos foram conduzidos em ratas para determinar a toxicidade peri e pós-natal da combinação; doses orais diárias de 10 mg/kg de peso corpóreo e 60 mg/kg de peso corpóreo foram administradas no último trimestre da gestação e durante três semanas de lactação.

Nas doses de 10 mg/kg de peso corpóreo, o fármaco não apresentou efeito adverso na condição geral das ratas, no curso da gestação ou do parto e também não resultou em distúrbio no desenvolvimento intrauterino e pós-natal da prole. Após administração de 60 mg/kg de peso corpóreo, as ratas reduziram discretamente sua ingestão de alimento e seus filhotes mostraram discreta redução de peso ao nascer e durante a primeira semana de vida em diante.

No período subsequente, o desenvolvimento pós-natal dos filhotes não apresentou alterações significativas. A incidência de dilatação da pélvis renal não apresentou aumento (como foi observado após administração de altas doses de ramipril). Estudos sobre possível alteração da fertilidade e da capacidade reprodutiva não foram conduzidos com a combinação, pois nenhum efeito tóxico é esperado com base nos resultados da utilização dos componentes.

Câncer de pele não-melanoma: foi observado um risco aumentado de câncer de pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas) com o aumento da dose cumulativa de hidroclorotiazida. Ações fotossensibilizadoras da hidroclorotiazida poderiam atuar como um possível mecanismo para a doença. Pacientes em tratamento com hidroclorotiazida devem ser informados sobre o risco de câncer de pele não-melanoma e aconselhados a verificar regularmente a sua pele quanto a novas lesões e a notificar imediatamente quaisquer lesões cutâneas suspeitas. Medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e aos raios UV podem ser aconselhadas aos pacientes no intuito de minimizar o risco de câncer de pele. Lesões cutâneas suspeitas devem ser prontamente examinadas, incluindo exame histológico de biópsias. O uso de hidroclorotiazida pode ser revisto em pacientes com histórico de câncer de pele não-melanoma.¹⁻³

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma de fechamento angular secundário: Sulfonamidas ou medicamentos sulfonamídicos podem causar uma reação idiossincrática, resultando em efusão coroidal com defeito no campo visual, miopia transitória e glaucoma de fechamento angular agudo. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente dentro de horas a semanas a partir do início do medicamento. O glaucoma de fechamento angular agudo não tratado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é descontinuar a ingestão do medicamento o mais rapidamente possível. Pode ser necessário considerar tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para desenvolver glaucoma de fechamento angular agudo podem incluir um histórico de alergia a sulfonamidas ou penicilina.

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: **D**.

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

Naprix D[®] não deve ser administrado durante a gravidez. A existência de gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento com este medicamento. A gravidez deve ser evitada nos casos em que a mudança para outro tratamento sem inibidores da ECA e diuréticos não seja plausível, para evitar possível dano ao feto. Se necessário o tratamento com Naprix D[®] durante a lactação, a paciente deve ser orientada a interromper a amamentação a fim de evitar a ingestão de pequenas quantidades de ramipril + hidroclorotiazida pelo recém-nascido através do leite materno.

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes. Cada cápsula contém 0,04 g de sacarose (açúcar).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas: Tratamentos extracorpóreos como hemodiálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (membranas de poliácridonitrila) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano podem acarretar risco de reações anafilactoides severas.

Associações não recomendadas: Uso concomitante com sais de potássio pode aumentar a concentração sérica deste eletrólito. Diuréticos poupadores de potássio, como espironolactona, amilorida e triantereno, devem ser evitados ou utilizados com cautela; e o potássio sérico monitorado.

Associações que exigem precauções

- Anti-hipertensivos e outras substâncias com potencial efeito sobre a pressão arterial como nitratos, antidepressivos tricíclicos e anestésicos: podem provocar potencialização do efeito anti-hipertensivo de Naprix D[®].
- Vasoconstritores simpatomiméticos: pode ocorrer redução do efeito anti-hipertensivo de Naprix D[®].
- Alopurinol, imunossuppressores, corticosteroides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o perfil hematológico: possível aumento da ocorrência de reações hematológicas.
- Sais de lítio: pode ocorrer aumento dos níveis séricos de lítio e redução de sua excreção, com aumento de sua toxicidade.
- Agentes antidiabéticos, como insulina e derivados de sulfonilureia: redução da resistência à insulina pelos inibidores da ECA e aumento pela hidroclorotiazida.

Associações a serem consideradas

- Anti-inflamatórios não esteroidais (como indometacina) e ácido acetilsalicílico: provável redução do efeito anti-hipertensivo, bem como desenvolvimento de insuficiência renal aguda ou aumento do potássio sérico.
- Heparina: possível aumento da concentração sérica de potássio.
- Corticosteroides, carbenoxolona, grande quantidade de alcaçuz, uso prolongado de laxantes e outros agentes espoliadores de potássio: risco de desenvolvimento de hipopotassemia.

- Digitálicos: possível intensificação da toxicidade dos digitálicos como resultado de alterações nas concentrações eletrolíticas (por exemplo: hipopotassemia, hipomagnesemia).
- metildopa: possível hemodiálise.
- Administração enteral de substâncias trocadoras de íons como a colestiramina: redução da absorção da hidroclorotiazida.
- Relaxantes musculares do tipo curare: possível intensificação ou prolongamento do efeito relaxante muscular.

Outras associações: O ramipril pode aumentar a vasodilatação e, conseqüentemente, a potencialização do efeito do álcool; o uso de inibidores da ECA pode aumentar a possibilidade de ocorrência ou agravamento de reações anafiláticas e anafilactoides causadas pelo veneno de insetos (terapia dessensibilizante); a absorção do ramipril não é significativamente afetada por alimentos. **Sal:** Possível atenuação do efeito anti-hipertensivo pela ingestão aumentada de sal na dieta.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Protegido da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Naprix D[®] (5 + 25) mg: cápsulas de coloração amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem deve ser estabelecida de acordo com o efeito anti-hipertensivo desejado e a tolerabilidade do paciente ao fármaco. A terapia com Naprix D[®] é em geral, de longo prazo; e sua duração determinada pelo médico.

As cápsulas devem ser ingeridas por inteiro, sem abrir ou mastigar, com uma quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo de água), antes, durante ou após as refeições.

Posologia aplicada na ausência de situações especiais: A dosagem usual inicial é de uma cápsula ao dia. Se necessário, a dose pode ser ajustada em intervalos de duas a quatro semanas até, no máximo, duas cápsulas ao dia. Na maioria dos casos, a pressão arterial será reduzida suficientemente com a ingestão de uma cápsula ao dia.

Pacientes previamente tratados com diuréticos: Os pacientes que estiverem tomando outros diuréticos deverão descontinuí-los por três a quatro dias, antes de iniciar o tratamento com Naprix D[®]. O médico determinará, em cada caso individual, a possibilidade de descontinuação ou redução da dose e em quanto tempo isso deverá ocorrer. Caso não seja possível a descontinuação do diurético, o tratamento deverá ser iniciado com a menor dose possível.

Pacientes com insuficiência renal: O início do tratamento em pacientes com insuficiência renal, bem como o aumento da dosagem, devem ser conduzidos mediante supervisão e monitoramento médico. Em pacientes com *clearance* de creatinina entre 60 mL/min/1,73 m² e 30 mL/min/1,73 m² de área de superfície corpórea, é recomendado o início do tratamento com uma dose isolada de ramipril de 1,25 mg/d. Na prática, o *clearance* de creatinina deve ser substituído pela fórmula de avaliação estimada da filtração glomerular, aplicando-se a equação de Cockcroft, demonstrada a seguir:

Clearance de creatinina (mL/min):

Homens = (140 - idade em anos) x peso corpóreo (kg)/72 x creatinina sérica (mg/dL)

Mulheres = o resultado encontrado deve ser multiplicado por 0,85, devido à menor massa muscular

Também podem ser utilizados outros métodos para cálculo da dose com base no *clearance* de creatinina, como o método MDRD ou o do CKP-EPI.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Diversas reações adversas podem ocorrer como efeitos secundários à redução da pressão arterial, que pode resultar da contrarregulação adrenérgica ou por hipoperfusão tecidual. Outros efeitos (por exemplo: alteração do balanço eletrolítico, algumas reações anafilactoides ou reações inflamatórias das membranas mucosas) podem ocorrer devido à inibição da ECA ou a outras ações farmacológicas do ramipril ou da hidroclorotiazida. As seguintes reações adversas foram observadas durante o tratamento com ramipril + hidroclorotiazida, com o ramipril e a hidroclorotiazida, com outros inibidores da ECA ou diuréticos semelhantes.

Reação comum (≥ 1% e < 10%): Tosse seca irritativa (não produtiva) que piora geralmente à noite e durante períodos de descanso (isto é, quando a pessoa está deitada), sendo mais frequente em mulheres e fumantes. Síncope, desconforto abdominal, sudorese noturna, cefaleia, bronquite, neuralgia, infecção e infecção e infecção respiratória alta, astenia (fraqueza, cansaço), dor nas costas.

Reação incomum (≥ 0,1% e < 1%): Cefaleia, alterações do equilíbrio, taquicardia, sonolência, fraqueza, superficialização de consciência ou diminuição da capacidade de reação. Aumento da ureia e creatinina séricas, alteração da função renal (em casos isolados pode ocorrer progressão da insuficiência renal aguda); nefrite intersticial.

A existência prévia de proteinúria pode ser deteriorada pelo tratamento, embora inibidores da ECA geralmente reduzam a proteinúria. Declínio na concentração sérica de sódio, principalmente quando associado a um regime de restrição de sal. Hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalcemia; desenvolvimento ou agravamento de alcalose metabólica. Reações cutâneas e nas mucosas (como exantema, prurido ou urticária); exantema maculopapular, pênfigo, exarcebação psoriática ou psoriasiforme, exantema e enantema penfigoide ou liquenoide, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, alopecia, onicólise ou fotossensibilidade. Reações anafiláticas, sendo que a possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilactoides causadas por veneno de insetos (também pode ocorrer com outros alérgenos) podem ser aumentadas com a inibição da ECA.

Reação rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$): Congestão nasal, sinusite, broncoespasmo e dispneia; pneumonite e edema pulmonar (possivelmente como resultado de reação alérgica); angioedema leve farmacologicamente mediado (a incidência de angioedema relacionado a inibidores da ECA parece ser maior em negros comparativamente a não negros). Edema periférico, rubor, vertigem, zumbidos, fadiga, nervosismo, depressão, tremor, agitação, alterações visuais, alterações do sono, confusão, ansiedade, disfunção erétil transitória, palpitações, sudorese, alterações auditivas, sonolência, regulação ortostática alterada, angina pectoris, arritmias cardíacas e síncope. Hipotensão grave ou precipitação ou intensificação do fenômeno de Raynaud, isquemia cerebral ou miocárdica, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral isquêmico, exacerbação das alterações de perfusão devido à estenose vascular ou parestesia. Aumento ou diminuição nos níveis de potássio; distúrbios no balanço eletrolítico (incluindo sinais como: cansaço, cefaleia, tonturas, sonolência, confusão, apatia, câibra muscular, tetania); fraqueza muscular, distúrbios gastrintestinais e sede intensificada. Particularmente, no começo do tratamento, pode ocorrer aumento transitório da eliminação de líquido, devido ao efeito diurético da hidroclorotiazida.

No caso de depleção de líquido, principalmente em pacientes idosos, pode ocorrer hemoconcentração ou, em casos especialmente graves, trombose. Redução leve (em casos isolados, graves) da contagem de hemácias, hemoglobina, leucócitos e plaquetas; agranulocitose, pancitopenia, depleção da medula óssea.

Reações hematológicas relacionadas aos inibidores da ECA são mais prováveis de ocorrer em pacientes com alteração da função renal e com doença concomitante do colágeno (por exemplo, lúpus eritematoso ou esclerodermia) ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico (ver itens “5. Advertências e precauções” e “6. Interações medicamentosas”). Em casos isolados, pode ocorrer desenvolvimento de anemia hemolítica. Secura da boca, glossite, reações inflamatórias da cavidade oral e do trato gastrintestinal, dor gástrica (incluindo dor semelhante à gastrite), alterações digestivas, constipação, diarreia, vômito e aumento dos níveis das enzimas pancreáticas. Em casos isolados, podem ocorrer pancreatite e danos hepáticos (incluindo insuficiência hepática aguda). Vasculites, mialgia, artralgia, febre e eosinofilia, assim como contagem elevada de anticorpos antinucleares, aumento na concentração sanguínea de ácido úrico (ocasionando crises de gota, principalmente nos pacientes com elevados níveis de ácido úrico); diminuição da tolerância à glicose (levando à deterioração das condições metabólicas nos pacientes com *diabetes mellitus*). Pode ocorrer a primeira manifestação de um diabetes mellitus latente. Aumento nos níveis de colesterol e triglicérides.

Reação muito rara ($< 0,01\%$): Náuseas, elevação sérica das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina e icterícia colestática. Conjuntivite, câibra muscular, redução da libido, perda do apetite e alterações do paladar (por exemplo, gosto metálico) e do olfato ou perda parcial, ou algumas vezes completa, do paladar.

Frequência desconhecida: Câncer de pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular): com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, foi observada associação cumulativa dose-dependente entre a hidroclorotiazida e câncer de pele não melanoma (CBC e CEC). Ações fotossensibilizadoras da hidroclorotiazida poderiam atuar como um possível mecanismo para a doença. (ver também seção 5).¹⁻³ Distúrbios oculares (efusão coroidal).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdose pode causar diurese persistente, vasodilatação periférica excessiva (com hipotensão acentuada e choque), bradicardia, alterações eletrolíticas, insuficiência renal, arritmias cardíacas, alterações de consciência, incluindo coma, convulsões cerebrais, paresia e íleo paralítico. Em pacientes com obstrução do efluxo urinário (por exemplo, devido à hiperplasia prostática), o aumento repentino de diurese pode induzir retenção urinária aguda com distensão da bexiga. Promover desintoxicação primária, por meio de lavagem gástrica, administrar adsorventes e sulfato de sódio (se possível, durante os primeiros 30 minutos).

Nos casos de hipotensão arterial, administrar, se necessário, agonistas do tipo alfa₁-adrenérgicos (como norepinefrina e dopamina) ou angiotensina II (angiotensinamida), em adição à reposição hídrica e salina.

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Referências Bibliográficas

[1] Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. **Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark.** J Am Acad Dermatol. 2018 Apr; 78(4):673-681. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217346>

[2] Sarah N.Robinson, Michael S.Zens, Ann E.Perry, Steven K.Spencer, Eric J.Duell, Margaret R.Karagas. **Photosensitizing Agents and the Risk of Non-Melanoma Skin Cancer: A Population-Based Case–Control Study.** Journal of Investigative Dermatology. Volume 133, Issue 8, August 2013, Pages 1950-1955. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23344461>

[3] PRAC recommendations on signals. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signalsadopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf

MS nº: 1.0033.0178.

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes– SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2020.



0800-0135044

libbs@libbs.com.br