

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NAPRIX A

ramipril + besilato de anlodipino

2,5 mg + 5 mg; 5 mg + 5 mg e 10 mg + 5 mg
cápsulas

USO ORAL

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Cápsula contendo 2,5 mg de ramipril e 5 mg de besilato de anlodipino. Embalagens com 30 cápsulas.

Cápsula contendo 5 mg de ramipril e 5 mg de besilato de anlodipino. Embalagens com 30 cápsulas.

Cápsula contendo 10 mg de ramipril e 5 mg de besilato de anlodipino. Embalagens com 30 cápsulas.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de NAPRIX A (2,5 + 5) mg contém :

ramipril (na forma de microgrânulos)..... 2,5 mg

besilato de anlodipino (na forma de microgrânulos)..... 6,94 mg

(equivalente a 5 mg de anlodipino base)

Excipientes q.s.p..... 1 cápsula

(estearato de magnésio, carbonato de sódio, metilcelulose, sacarose, crospovidona, metacrilato de dimetilaminoetila, óxido férrico amarelo e gelatina).

Cada cápsula de NAPRIX A (5 + 5) mg contém :

ramipril (na forma de microgrânulos)..... 5 mg

besilato de anlodipino (na forma de microgrânulos)..... 6,94 mg

(equivalente a 5 mg de anlodipino base)

Excipientes q.s.p..... 1 cápsula

(estearato de magnésio, carbonato de sódio, metilcelulose, sacarose, crospovidona, metacrilato de dimetilaminoetila, óxido férrico amarelo e gelatina).

Cada cápsula de NAPRIX A (10 + 5) mg contém:

ramipril (na forma de microgrânulos)..... 10 mg

besilato de anlodipino (na forma de microgrânulos)..... 6,94 mg

(equivalente a 5 mg de anlodipino base)

Excipientes q.s.p..... 1 cápsula

(estearato de magnésio, carbonato de sódio, metilcelulose, sacarose, crospovidona, metacrilato de dimetilaminoetila, óxido férrico amarelo e gelatina).

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

NAPRIX A é um medicamento que contém duas substâncias ativas: besilato de anlodipino e ramipril que agem para reduzir a pressão sanguínea. A hipertensão arterial aumenta a carga de trabalho do coração e das artérias. Se ela persistir por muito tempo, o coração e as artérias podem não funcionar adequadamente, levando ao dano na parede dos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, resultando em derrame cerebral, ataque cardíaco ou insuficiência renal.

A hipertensão arterial pode aumentar o risco de enfartes. O risco de ocorrência desses problemas torna-se menor quando a pressão sanguínea é controlada.

O ramipril bloqueia uma enzima do organismo que é a responsável pela contração dos vasos sanguíneos, o que resulta no seu relaxamento e desta maneira a pressão sanguínea diminui e aumenta o suprimento de sangue e oxigênio para o coração. O ramipril também é usado em

pacientes que tiveram um ataque cardíaco, pois o músculo do coração pode estar danificado e fraco, o que dificulta o bombeamento de sangue pelo coração. O ramipril é indicado também para reduzir a chance de ataque cardíaco, derrame cerebral ou morte em pessoas com mais de 55 anos de idade, ou naqueles que têm doenças cardíacas sérias.

O anlodipino é um bloqueador de canal de cálcio utilizado para tratar a angina (dor no peito) e a pressão alta (hipertensão). O anlodipino age no movimento de cálcio dentro das células cardíacas e dos vasos sanguíneos, relaxando a musculatura e aumentando o suprimento de sangue e oxigênio ao coração enquanto reduz a carga cardíaca. Age, desse modo, em adição aos efeitos do ramipril.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

NAPRIX A é indicado para o tratamento de hipertensão arterial (aumento da pressão arterial).

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

Este medicamento é contra-indicado para pacientes com reações alérgicas ao ramipril, ao anlodipino, ou a qualquer componente da formulação, ou em caso de hipersensibilidade a inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e a outros diidropiridínicos.

Não deve ser administrado nas seguintes condições:

- História de edema (inchaço) de face, lábios, língua, glote e/ou laringe;
- Gravidez e amamentação;
- Doença renal severa ou diminuição importante da função renal e em pacientes sob diálise.

Advertências

A presença de outros problemas médicos pode afetar o uso deste medicamento. Avise seu médico caso você apresente algumas das condições abaixo:

- Desidratação, diarreia ou problema cardíaco;
- Hiponatremia (baixo nível de sódio no sangue);
- Doença renal;
- Doença hepática;
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Pressão sanguínea muito baixa.

Precauções

Seu médico deve saber se você tem hipertensão arterial grave, utiliza algum outro medicamento para controle da pressão, ou sofre de alguma doença do coração;

- Avise seu médico se sentir dor abdominal intensa, acompanhada ou não de náusea ou vômito;
- Avise seu médico se você tem lúpus, doença no fígado ou nos rins;
- Avise seu médico antes de se submeter a qualquer tipo de cirurgia, antes de tratar alergias, ou se você faz diálise;
- Este medicamento pode causar tontura devido à redução da pressão sanguínea; evite dirigir, operar máquinas ou qualquer tipo de tarefa perigosa ou que exija atenção, caso você não esteja se sentindo alerta;
- Avise imediatamente seu médico em caso de suspeita de infecção, ou caso apresente febre ou dor de garganta;
- Avise seu médico ou dentista que você utiliza ramipril. Pode ser que você tenha que parar de tomar ramipril por alguns dias antes de alguma cirurgia ou exame médico;
- Você deve avisar seu médico caso apresente desidratação, transpiração excessiva, diarreias ou vômitos, pois poderá perder grande quantidade de líquido e sofrer queda acentuada da pressão sanguínea, o que pode levar a tontura ou desmaios.

O tratamento com este medicamento necessita de supervisão médica regular; seu médico pode precisar avaliar várias funções como:

- Medida regular da pressão sanguínea, principalmente no início do tratamento, após o aumento da dose ou quando da introdução ou aumento da dose de outros antihipertensivos;
- Avaliação da função renal, especialmente nas primeiras semanas de tratamento e, principalmente, em pacientes com doenças ou alterações renais ou em transplantados;
- Avaliação regular dos níveis de sódio, cálcio, potássio, ácido úrico, e açúcar no sangue;
- Avaliações dos níveis de potássio, nos pacientes com doença renal ou que utilizam medicamentos poupadores de potássio;

- Avaliação dos níveis de sódio em pacientes que utilizam diuréticos;
- Exame de sangue inicial para controle dos glóbulos brancos;
- Exame de sangue em caso de suspeita de infecção ou sinais de imunodeficiência (febre, amigdalite, aumento de gânglios), ou sinais de lesões na pele e mucosas ou sangramento de gengiva;

Em caso de inchaço no rosto ou língua, dificuldade para engolir ou respirar, o médico deve ser imediatamente avisado e o paciente deve suspender a próxima dose de NAPRIX A.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Interações com outros medicamentos, alimentos e testes laboratoriais

A ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento pode reduzir o nível de atenção prejudicando tarefas como operar máquinas e dirigir veículos.

GRUPOS DE RISCO

Gravidez e lactação

Os inibidores da ECA não devem ser usados durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, pois podem prejudicar o feto. Se ocorrer gravidez na vigência do tratamento, NAPRIX A deve ser descontinuado e o médico deve ser informado.

O ramipril aparece no leite materno em quantidades mínimas; não se sabe se o besilato de anlodipino é excretado no leite materno e por esta razão recomenda-se não amamentar durante o tratamento com NAPRIX A.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso pediátrico: não existem estudos que comprovem a segurança e a eficácia do uso de NAPRIX A em crianças.

Pacientes Idosos: como os pacientes idosos freqüentemente apresentam problemas renais e devido à alta probabilidade de ocorrência de efeitos adversos, pode ser necessário ajuste de dosagem.

Este medicamento é contra-indicado para uso em crianças.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

NAPRIX A deve ser administrado conforme as orientações do seu médico.

As cápsulas de NAPRIX A devem ser ingeridas com uma quantidade suficiente de líquido, inteiras e sem mastigar.

Para controle da hipertensão:

- Como complemento ao tratamento com NAPRIX A, pode ser necessário o controle de seu peso corpóreo e cuidados com a alimentação, especialmente com os alimentos com alto teor de sódio (sal). Seu médico deve orientá-lo sobre as possíveis alterações na sua dieta.
- Muitos pacientes que têm pressão alta não apresentam nenhum sinal de problema. Muitos, de fato, não apresentam sintomas. É muito importante que você tome sua medicação exatamente conforme orientação do seu médico, mesmo que você se sinta bem.
- Lembre-se que este medicamento não cura a pressão alta, mas apenas irá auxiliar no seu controle. Pode ser que você tenha que tomar medicação para controle da pressão alta pelo resto da sua vida. Se a pressão alta não for tratada pode causar sérios problemas como infarto do miocárdio, doenças vasculares, derrame cerebral ou doença renal.

Esquecimento de dose: se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar; mas, se estiver perto do horário da próxima dose, espere e despreze a dose esquecida. Não tome duas doses ao mesmo tempo.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser prejudicial para a sua saúde.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Avise seu médico na ocorrência dos seguintes efeitos:

- Inchaço do tornozelo ou pés, visão embaçada, confusão, cansaço ou fraqueza incomum (mais comuns);
- Tontura ou vertigem, dor nas pernas ou nas costas, dor nas costas ou desconforto, resfriado, batimentos cardíacos irregulares ou rápidos, náuseas (menos comuns);
- Dor no peito, urina escura, vertigem ao se levantar rapidamente, olhos ou pele amarelos (raros).

Diversos efeitos podem ocorrer e não necessitam de atenção médica. Estes efeitos tendem a diminuir ou desaparecer no decorrer do tratamento à medida que seu organismo se adapta à medicação. Avise seu médico quando da ocorrência das reações:

- Dor abdominal, dor de cabeça, vermelhidão, insônia ou sonolência, tosse (mais comuns);
- Náusea, diarreia, fraqueza ou cansaço não usual (menos comuns).

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTOS?

No caso da utilização acidental de uma quantidade excessiva do medicamento, avise o médico imediatamente e procure um pronto-socorro, levando a bula deste medicamento.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem externa (cartucho).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

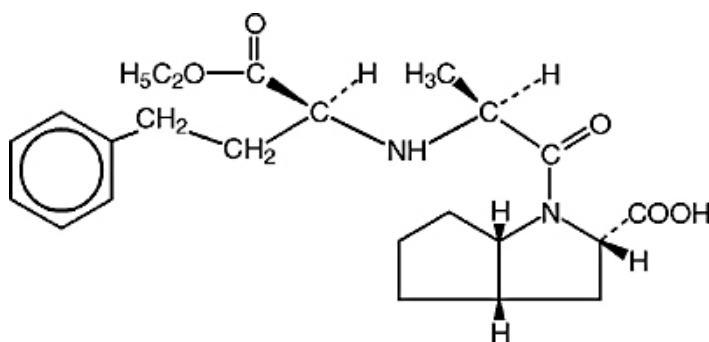
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

NAPRIX A é uma combinação do inibidor da enzima de conversão da angiotensina de ação prolongada ramipril e do antagonista dos canais de cálcio de ação prolongada anlodipino.

O ramipril é um pró-fármaco e seu metabólito ativo é o ramiprilato. Sua ação se dá pela inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA) que bloqueia a formação da angiotensina II, agente vasoconstritor, prevenindo a degradação da bradicinina, substância vasodilatadora. O ramiprilato inibe também a produção de aldosterona.

O ramipril é denominado quimicamente como (2S, 3aS, 6aS) -1- carboxila-3 fenilpropilalanil octahidrociclopenta [b] pirrol-2- ácido carboxílico, 1 etil-éster; sua fórmula empírica é C₂₃H₃₂N₂O₅ e seu peso molecular de 416,5.

A fórmula estrutural do ramipril é:

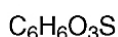
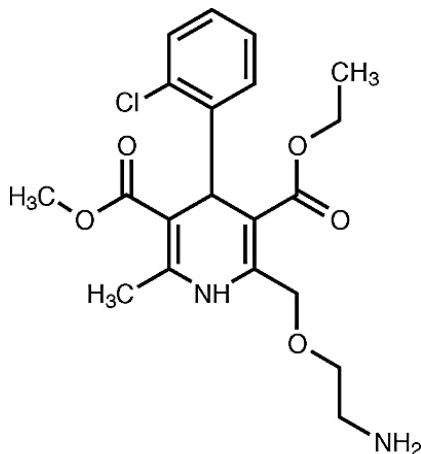


Ramipril

O besilato de anlodipino é um antagonista dos canais de cálcio pertencente à subclasse dos diidropiridínicos. Seu nome químico é 3-etil-5-metil (2aminoetoximetil)- 4-(2-clorofenil)-1,4- diidro-6-metil-3,5-piridinedicarboxilato benzenesulfonato. Sua fórmula empírica é $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ e seu peso molecular 567,1.

A fórmula estrutural do besilato de anlodipino é:

Besilato de anlodipino



FARMACODINÂMICA

O ramipril é um potente inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA), de longa duração. O mecanismo da ação anti-hipertensiva parece estar relacionado à inibição competitiva da enzima de conversão da angiotensina I (ECA), o que causa uma redução na taxa de conversão de angiotensina I para angiotensina II, que é um potente vasoconstritor. A diminuição da concentração de angiotensina II resulta em aumento secundário da atividade da renina plasmática, face à eliminação da retro-alimentação negativa da liberação de renina e na redução direta da secreção de aldosterona.

O anlodipino é uma diidropiridina antagonista do cálcio que inibe o influxo de íons cálcio através da membrana das células do músculo liso dos vasos e do músculo cardíaco. Esta inibição é seletiva e tem maior efeito na parede dos vasos e menor efeito no coração. A concentração sérica de cálcio não é afetada pelo anlodipino. O anlodipino é um vasodilatador arterial periférico que age diretamente no músculo liso vascular e causa redução na resistência vascular periférica e redução na pressão sanguínea.

Após administração de doses isoladas ou múltiplas de ramipril, a inibição da atividade da ECA é da ordem de até 80%, mantendo-se por 24 horas. Nos pacientes hipertensos ocorre redução da pressão arterial, tanto na posição supina como em pé, sem aumento da frequência cardíaca. No geral, não ocorre alteração da função renal. O efeito máximo é observado após 3-4 semanas de uso contínuo. A suspensão abrupta do medicamento não produziu efeito rebote ou elevação significativa dos níveis de pressão arterial.

Após administração de anlodipino em pacientes com função ventricular preservada pode ocorrer aumento discreto do índice cardíaco, sem influência significativa do dP/dT ou da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Não foi observada evidência de efeito inotrópico negativo do fármaco nos corações humanos, mesmo quando co-administrado com betabloqueadores. O anlodipino não alterou a função do nó sinusal ou a condução atrioventricular (AV). O anlodipino diminui a resistência vascular renal e aumenta a filtração glomerular.

A terapêutica anti-hipertensiva combinada de ramipril com anlodipino é efetiva em pacientes de todas as etnias. O efeito antihipertensivo é aditivo em comparação ao uso isolado dos fármacos componentes.

FARMACOCINÉTICA

A média de absorção do ramipril e do anlodipino de NAPRIX A não apresenta diferença significativa em comparação com a absorção individual de cada componente e não parece sofrer influência da presença de alimentos no trato gastrointestinal.

Ramipril

Após administração oral de NAPRIX A, o pico plasmático do ramipril é alcançado em 0,7 a 2 horas; e o ramiprilato, em 2 a 4 horas. Em pacientes com insuficiência cardíaca, em 1,4 h e 2,5 h, para o ramipril e ramiprilato. Os níveis plasmáticos de ramipril e ramiprilato (respectivamente, 62 ng/mL e 41 ng/mL) se correlacionam com sua atividade inibitória da ECA. A biodisponibilidade do ramipril após administração por via oral é de 60%. Sua ligação às proteínas plasmáticas é de 73%. A concentração sérica do ramiprilato varia de 0,001 a 10 microgramas/mL. O ramipril sofre extensa metabolização hepática. O ramiprilato exerce efeito inibidor da ECA seis vezes maior que o ramipril. A meia-vida de eliminação do ramipril varia de 13 a 17 horas para doses entre 5 e 10 mg. Em pacientes com insuficiência renal, pode chegar a 40 horas. Em idosos, 23,5 horas. A meia-vida final pode ultrapassar 50 horas, o que provavelmente pode ser devido à cinética de ligação/dissociação do ramiprilato/complexo ECA. Isso, no entanto, não contribui para o acúmulo do fármaco no organismo. Apenas 0,25% da dose administrada parecem ser eliminadas no leite materno. Entre 40% e 60% do fármaco é eliminado por via renal. O *clearance* de diálise do ramipril foi de 20 a 30 mL/minuto. Menos de 2% do medicamento foi recuperado na urina na forma de ramipril. Cerca de 40% do fármaco é eliminado nas fezes.

Besilato de anlodipino

Após administração oral de doses terapêuticas, o pico plasmático do anlodipino ocorre em 6 a 12 horas e sua biodisponibilidade é de 64% a 90%. Cerca de 90% da dose de anlodipino é convertida a metabólitos inativos no fígado. O volume aparente de distribuição do anlodipino é cerca de 21 L/kg. A ASC do anlodipino varia entre 123 e 238 ng/mL/h. O volume de distribuição é de 21 L/kg. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 93% a 98%. A meia-vida terminal do fármaco varia de 30 a 50 horas. Níveis estáveis de anlodipino no plasma são alcançados após 7 a 8 dias de uso contínuo. O anlodipino sofre extensa metabolização hepática. Cerca de 10% do fármaco e 60% de seus metabólitos são eliminados via renal. Cerca de 20% a 25% do fármaco é eliminado nas fezes. A farmacocinética do anlodipino não parece sofrer influência da função renal.

Pacientes idosos ou com insuficiência hepática apresentam redução do *clearance* do fármaco, o que resulta em aumento de 35% a 70% nos níveis plasmáticos de pico, aumento de 40% a 60% da área sob a curva e aumento da meia-vida de eliminação do fármaco; pode ser necessário iniciar o tratamento com doses mais baixas de anlodipino.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dentro de suas classes, o anlodipino e o ramipril apresentam inúmeras vantagens, como eficácia comprovada e meia-vida longa que permite uma tomada diária e perfil melhor de risco de efeitos adversos. O ramipril apresenta benefícios comprovados por grandes estudos clínicos no tratamento da HAS, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular pós-infarto, nefropatia diabética (ou não) com proteinúria e em indivíduos de alto risco cardiovascular.

O anlodipino demonstra ação anti-hipertensiva, antisquêmica, antianginosa e promove regressão da HVE. Destaca-se em sua classe pela potência e baixo risco de efeitos adversos. Sua segurança está demonstrada em pacientes com insuficiência cardíaca, coronariopatas e na insuficiência renal. A terapia combinada ramipril + anlodipino apresenta benefícios indiscutíveis. No NAPRIX A estas duas classes de anti-hipertensivos estão representadas por substâncias que figuram com destaque em suas classes. O ramipril e o anlodipino são fármacos com meias-vidas plasmáticas semelhantes, mantendo seus efeitos por 24 horas. Ambos podem ser ingeridos junto com alimentos, facilitando ainda mais a posologia. Não apresentam efeito rebote, em caso de interrupção do tratamento. NAPRIX A, portanto, é eficaz em tomada única diária. Ambos os fármacos também se destacam pela baixa frequência de efeitos adversos, que é ainda menor com o uso combinado.

Estudo HEART (The Healing and Early Afterload Reducing Therapy Trial): o ramipril utilizado na fase aguda do infarto agudo do miocárdio (IAM) melhorou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, minimizando a disfunção após 9 meses de seguimento.

Estudo AIRE (Acute Infartation Ramipril Efficacy Study): o uso do ramipril em pacientes com IAM e disfunção ventricular sintomática reduziu a mortalidade geral em 27% após 15 meses de seguimento.

Estudo AIREX (Acute Infartation Ramipril Efficacy Extension Study): a análise do subgrupo com 28% dos pacientes do estudo AIRE que eram hipertensos antes do IAM, demonstrou redução ainda maior da mortalidade geral após 3 anos (36%).

Estudo APRES (The Angiotensin Converting Enzyme Post-Revascularization Study): pacientes revascularizados com fração de ejeção entre 0,30 e 0,50 que receberam ramipril por 3 anos obtiveram redução de 58% no risco de morte cardíaca, IAM e ICC.

Estudo HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study): pacientes com 55 anos ou mais com doença cardiovascular estabelecida ou portadores de diabetes com outro fator de risco (HAS, dislipidemia, tabagismo ou microalbuminúria) que receberam ramipril tiveram redução de 22% no risco de morte cardiovascular IAM e AVC após 5 anos de seguimento. O ramipril reduziu ainda em 15% o risco de revascularização, em 13% o risco de ICC, em 16% as complicações do DM e em 31% o surgimento de novos casos de DM.

Estudo MICRO-HOPE (Sub-estudo do Heart Outcomes Prevention Evaluation Study): a análise de subgrupo de portadores de diabetes do estudo acima confirmou os benefícios cardiovasculares nestes pacientes, além de redução do risco de nefropatia em 24% com o uso de ramipril.

Estudo REIN (Ramipril Efficacy in Nephropaty): pacientes com nefropatia não-diabética com proteinúria > 1g/24h que utilizaram ramipril por 3 anos obtiveram redução na proteinúria e na velocidade de perda de filtração glomerular, com risco 56% menor de insuficiência renal terminal.

Estudo CARE (Clinical Altace Real – World Efficacy): 86% dos pacientes com hipertensão leve e moderada, tratados com ramipril por 6 semanas, obtiveram controle pressório adequado.

Estudo HYCAR (Hipertrophic Cardiaque et Ramipril): o ramipril reduziu a massa ventricular esquerda de pacientes hipertensos tratados por 3 meses.

INDICAÇÕES

NAPRIX A é indicado para o tratamento da hipertensão.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Pacientes que apresentem hipersensibilidade ao ramipril ou ao anlodipino;
- Pacientes com hipersensibilidade aos inibidores da ECA;
- Pacientes com hipersensibilidade aos diidropirídínicos;
- Pacientes com antecedente de angioedema induzido por inibidores da ECA;
- Pessoas de etnia negra têm maiores risco de desenvolver essa complicação;
- Pacientes com angioedema hereditário ou idiopático;
- Gravidez e amamentação;
- Pacientes com estenose hemodinamicamente significativa de artéria renal (uni ou bilateral);
- Pacientes com insuficiência renal grave;
- Pacientes com hipotensão arterial significativa ou hemodinamicamente instável;
- Diálise com membranas de alto fluxo ou aférese com sulfato de dextrano e lipoproteínas de baixa densidade.

POSOLOGIA

O anlodipino e o ramipril são efetivos no tratamento da hipertensão em doses diárias de 2,5 a 10 mg. A terapia combinada utilizando doses de 2,5 a 10 mg de anlodipino tem o efeito proporcional à elevação da dose em todos os grupos de pacientes e o ramipril tem seu efeito proporcional às doses nos grupos de pacientes não negros. A dosagem deve ser conduzida mediante a resposta clínica.

Pacientes idosos ou com insuficiência hepática devem ser monitorados cautelosamente e a dose inicial deve ser a mais baixa.

ADVERTÊNCIAS

- Angioedema de face, extremidades, lábios, língua, glote e laringe foram relatadas em pacientes usuários de inibidores da ECA. No entanto, a ocorrência de angioedema induzido pelo ramipril foi inferior a 0,2% em relatos norte-americanos. Angioedema associado à edema de laringe pode ser fatal. Se ocorrer estridor de laringe ou edema de face, língua ou glote, suspender imediatamente o uso de todo e qualquer inibidor da ECA;
- Reação anafilactóide, embora rara, pode ocorrer pelo uso de inibidores da ECA;
- Em raros casos pode ocorrer infarto do miocárdio em pacientes que iniciam ou incrementam a dose de antagonistas dos canais de cálcio;

- Hipotensão arterial pode ocorrer pelo uso de NAPRIX A, especialmente em pacientes desidratados, com dieta hipossódica, em programa de diálise ou com baixo nível sanguíneo de sódio;
- Pacientes em uso atual de diuréticos, antes de iniciar o tratamento com algum inibidor da ECA devem suspender o diurético 24 a 48 horas antes do início da terapia com o inibidor da ECA e somente deve voltar a utilizar o diurético 24 a 48 horas após o início do inibidor da ECA. Na impossibilidade de suspensão do diurético, iniciar o tratamento com dose bem baixa, na hora de deitar, e aumentar a dose lentamente;
- Pacientes submetidos à cirurgia/anestesia podem sofrer hipotensão excessiva, corrigível pela reposição de líquido;
- Hipotensão arterial induzida pelo anlodipino é mais rara;
- Insuficiência cardíaca: pacientes com insuficiência cardíaca devem ser cuidadosamente monitorados por causa do risco de hipotensão arterial e indução ou agravamento de insuficiência renal. O aumento de dose também deve ser cuidadosamente monitorado. Na ocorrência de hipotensão arterial, manter o paciente na posição supina e administrar infusão venosa de soro fisiológico, se necessário. O tratamento com NAPRIX A pode ser continuado normalmente após o controle da crise de hipotensão arterial;
- Diidropiridínicos devem ser utilizados com cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca;
- Indução ou agravamento de angina do peito: pode ocorrer durante a introdução ou aumento da dose do anlodipino (ocorrência rara);
- Estenose aórtica: pacientes com estenose aórtica severa podem sofrer hipotensão arterial grave induzida pelo uso de vasodilatadores como o anlodipino;
- Neutropenia e agranulocitose: em raros casos o uso de inibidores da ECA pode levar à ocorrência de agranulocitose ou à depleção da medula óssea. Pacientes com insuficiência renal, no entanto, especialmente na presença de doença vascular colágeno-induzido como lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia têm o risco aumentado significativamente;
- Morbi-mortalidade fetal/neonatal: inibidores da ECA podem causar graves complicações ou morte fetal, quando administrados em mulheres grávidas. Na suspeita ou confirmação de gravidez, o tratamento deve ser suspenso;
- Insuficiência hepática: em raros casos, o uso de inibidores da ECA foi associado à síndrome de mecanismo desconhecido, que começa com icterícia colestática e pode levar à necrose hepática fulminante. Na ocorrência de icterícia ou elevação das enzimas hepáticas, o tratamento precisa ser suspenso e deve-se proceder a avaliação clínica específica;
- Hipercalemia: pode ocorrer elevação dos níveis séricos de potássio, especialmente em portadores de diabetes, quando se utiliza suplementação de potássio ou diuréticos poupadores de potássio, e na insuficiência renal;
- Agravamento de função renal: pode ocorrer, especialmente, nos portadores de formas mais graves de insuficiência renal preexistente ou em pacientes com estenose de artéria renal;
- Tosse: pode ocorrer pela utilização de inibidores da ECA, devido à inibição da degradação da bradicinina endógena; normalmente desaparece pela descontinuação do uso desses agentes farmacológicos.

PRECAUÇÕES

Pacientes em tratamento com inibidores da ECA podem estar sujeitos a várias reações adversas, algumas sérias. Estas reações usualmente ocorrem após a primeira dose ou após poucas doses do medicamento, mas, algumas vezes ocorrem somente após período mais prolongado de tratamento.

Poderão ocorrer também reações anafilactóides em pacientes que estejam em tratamento de dessensibilização com *Venoma hymenoptera*.

Também existem relatos de reações anafilactóides em pacientes que utilizam diálise com membranas de alto fluxo e recebem concomitantemente inibidores da ECA.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva os inibidores da ECA devem ser administrados com cautela e o paciente deve ser monitorado nos primeiros dias do tratamento.

Cada cápsula de Naprix A (2,5 +5)mg contém 0,10g de sacarose. Cada cápsula de Naprix A (5 +5)mg contém 0,13g de sacarose. Cada cápsula de Naprix A (10 +5)mg contém 0,19g de

sacarose. Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Carcinogênese, mutagenicidade, comprometimento da fertilidade

Nenhuma evidência de toxicidade fetal foi observada em ratos e coelhos após a utilização de doses de anlodipino 8 a 23 vezes superiores às máximas recomendadas em humanos, durante o período de organogênese. Observou-se, em ratos, prolongamento do tempo de gestação e trabalho de parto.

Estudos de toxicidade reprodutiva foram realizados em ratos, coelhos e macacos e não evidenciaram teratogenicidade reprodutiva do ramipril, tanto em fêmeas quanto em machos. O ramipril não apresenta efeito imunotóxico. O ramipril não apresenta propriedades mutagênicas ou genotóxicas.

Gravidez e Lactação

Ramipril - Categoria de risco na gravidez: **D**

Besilato de anlodipino - Categoria de risco na gravidez: **C**

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Os inibidores da ECA podem causar dano fetal ou neonatal se forem utilizados durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. Anemia, hipotensão, hipoplasia de crânio, anúria, insuficiência renal e morte podem ocorrer no recém-nascido. Oligohidrânio pode provocar contraturas musculares, deformidade craniofacial e hipoplasia pulmonar no feto. Essas alterações não foram observadas durante o primeiro trimestre de gravidez. Todavia, em caso de gravidez ou amamentação deve-se evitar ou suspender a utilização de inibidores da ECA. Não existem estudos que comprovem a segurança da utilização de anlodipino na gravidez.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO.

Uso pediátrico: o perfil de segurança do ramipril não está estabelecido para crianças.

Pacientes Idosos: com pequena compleição física ou fragilizados, devem iniciar o tratamento com doses baixas de anlodipino (2,5 mg) quando da associação desse agente farmacológico com inibidores da ECA.

Insuficiência renal: a combinação de inibidores da ECA e diidropiridínicos deve ser evitada ou indicada com cautela em pacientes que apresentem insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min/1,73 m²).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Diuréticos: pacientes em uso de diuréticos podem experimentar hipotensão arterial e até choque, se a eles forem adicionados inibidores da ECA (vide "Advertências"). Esse efeito, no entanto, pode ser considerado transitório e tende a ocorrer mais comumente em pacientes hipovolêmicos ou hiponatrêmicos. A combinação com inibidores da ECA tende a minimizar os efeitos metabólicos adversos dos diuréticos sobre a homeostase do potássio e do magnésio.

Suplementação de potássio e diuréticos poupadores de potássio: a associação de inibidores da ECA com suplementação de potássio ou diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno, etc.) pode aumentar o risco de hipercalemia.

Diuréticos de alça e tiazídicos: os inibidores da ECA minimizam a hipopotassemia induzida por esses diuréticos e podem dispensar a utilização de suplementação de potássio ou de diuréticos poupadores de potássio, quando forem utilizados em concomitância com esses agentes.

Lítio: pacientes que utilizam inibidores da ECA associados ao lítio podem ter os níveis séricos desse elemento químico aumentados no sangue. É recomendada monitorização dos níveis sanguíneos do lítio.

Betabloqueadores: a combinação de betabloqueadores e anlodipino é muito útil no tratamento da hipertensão arterial e angina do peito; pode, no entanto, induzir hipotensão arterial significativa e induzir ou agravar insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

Diidropiridínico: podem aumentar a concentração sérica dos betabloqueadores, levando à hipotensão grave durante indução anestésica com fentanila.

Antiinflamatórios não-hormonais: esses agentes farmacológicos podem reduzir a eficácia anti-hipertensiva e natriurética dos inibidores da ECA, e induzir bradicardia significativa secundária a hipercalemia.

Anticoagulantes orais: alguns antagonistas de cálcio foram associados ao risco de hemorragia digestiva alta. É recomendada cautela quando desta associação.

Inibidores da ECA podem ser administrados em associação com anticoagulantes orais, tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas de cálcio, cimetidina, diuréticos de alça, digoxina, hidralazina e naproxeno, sem risco aparente de interações adversas significativas.

O anlodipino foi administrado em estudos clínicos randomizados associado à tiazídicos, inibidores da ECA, nitratos de liberação programada, nitroglicerina sublingual, digoxina, antiinflamatórios não-hormonais, antibióticos e hipoglicemiantes orais, com bom perfil de segurança. Dados obtidos *in vitro* indicam que o anlodipino não altera a ligação às proteínas plasmáticas de fármacos como digoxina, fenitoína, varfarina e indometacina.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente relatadas foram tosse e edema.

Efeitos cardiovasculares: edema periférico, vermelhidão ou rubor, taquicardia reflexa ou palpitações, angina.

Efeitos dermatológicos: rubor, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, urticária, pele seca, alopecia, dermatite, fototoxicidade, psoríase, exacerbação da acne, hiperpigmentação.

Efeitos endócrino-metabólicos: ginecomastia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoglicemia, hiponatremia.

Efeitos gastrintestinais: dor abdominal, hiperplasia gengival induzida, náusea, alteração do paladar, anorexia, constipação, dispepsia, disfagia, diarreia, flatulência, vômito, gastrite, pancreatite, aumento do apetite, angioedema intestinal (raro).

Efeitos hematológicos: agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia, púrpura.

Efeitos hepáticos: elevações transitórias da alanintransferase, aspartatoaminotransferase, fosfatase alcalina e bilirrubina sérica, icterícia colestática, icterícia, anorexia, colestase, insuficiência hepática aguda (raro).

Efeitos músculos-esqueléticos: dor muscular, artralgia, artrose, mialgia.

Efeitos neurológicos: dor de cabeça, distúrbios do sono, depressão, ansiedade, tremores, reações extrapiramidais com sintomas parkinsonianos, isquemia cerebrovascular, parestesia, astenia, vertigem, insônia, nervosismo, apatia, amnésia, agitação.

Efeitos oftálmicos: visão anormal, dor nos olhos, conjuntivite, diplopia, olhos secos, alterações de acomodação.

Efeitos otálgicos: ototoxicidade, tinitus (zumbidos).

Efeitos renais: nefrite intersticial, poliúria, noctúria, enurese, ginecomastia unilateral.

Efeitos reprodutivos: disfunção sexual.

Efeitos respiratórios: dispnéia, tosse, edema pulmonar, epistaxe, edema de laringe.

SUPERDOSE

Poucos casos de superdosagem com anlodipino foram relatados em humanos. Não foram relatados casos de superdosagem com a combinação de anlodipino e ramipril.

O efeito mais esperado da superdosagem dessa combinação de fármacos é a vasodilatação excessiva, com hipotensão, taquicardia e ativação do sistema adrenérgico. A colocação do paciente em posição de *Trendelenburg* e a infusão de cristalóides podem ser suficientes para o controle da situação, mas, podem ser necessários agentes pressores como norepinefrina ou dopamina em altas doses. A terapia de reposição do fluido poderá ser suficiente, mas poderão ser necessários agentes pressores. O anlodipino não é dializável.

Há relatos de que a superdosagem com outros diidropiridínicos foi tratada com cloreto de cálcio e glucagon, mas, sem determinação da relação dose-resposta.

Com o retorno abrupto do tônus vascular, houve relato de casos de edema pulmonar, e o paciente deve ser monitorado quanto a esse risco.

ARMAZENAGEM

Este medicamento deve ser conservado a temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa no cartucho.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, - lote e validade: vide cartucho.

MS nº 1.0033.0096.

Farmacêutica Responsável: Cíntia Delphino de Andrade – CRF – SP nº 25.125

LIBBS

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA

Rua Raul Pompéia, 1071 – São Paulo – SP.

CEP 05025-011

CNPJ: 61.230.314/0001-75

UNIDADE EMBU: Rua Alberto Correia Francfort, 88.

Embu – São Paulo CEP 06807-461

CNPJ - 61.230.314/0005-07

INDÚSTRIA BRASILEIRA

www.libbs.com.br



Serviço de Atendimento LIBBS

08000-135044

libbs@libbs.com.br