

NAPRIX D ®

ramipril + hidroclorotiazida
5mg + 12,5 mg e 5mg + 25 mg
comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos contendo 5 mg de ramipril e 12,5 mg de hidroclorotiazida. Embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos contendo 5 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida. Embalagens com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de NAPRIX D ® (5mg + 12,5mg) contém:

ramipril.....	5mg
hidroclorotiazida.....	12,5 mg
excipientes q.s.p.....	1 comprimido

(lactose, amido, celulose microcristalina, povidona, estearato de magnésio, carmelose sódica, óxido férrico e dióxido de silício).

Cada comprimido de NAPRIX D ® (5mg + 25mg) contém:

ramipril.....	5mg
hidroclorotiazida.....	25 mg
excipientes q.s.p.....	1 comprimido

(lactose, amido, celulose microcristalina, povidona, estearato de magnésio, carmelose sódica, óxido férrico e dióxido de silício).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

NAPRIX D ® é um medicamento composto pelas substâncias ativas ramipril e hidroclorotiazida, utilizado para promover a diminuição dos níveis elevados da pressão arterial. Os efeitos anti-hipertensivos destas duas substâncias são aproximadamente aditivos, e o ramipril ainda atenua a perda de potássio causada pela hidroclorotiazida. Na maioria dos pacientes, o início do efeito anti-hipertensivo de uma dose única de ramipril torna-se aparente após 1 ou 2 horas após sua ingestão, sendo seu efeito máximo alcançado em cerca de 3 a 6 horas após essa administração. A duração do efeito anti-hipertensivo de uma dose única é geralmente de 24 h. O efeito anti-hipertensivo máximo com a administração contínua de ramipril, geralmente é observado após 3-4 semanas se mantendo durante dois anos nos tratamentos prolongados. Já a hidroclorotiazida tem seu início de ação após 3-4 dias podendo durar até uma semana após a interrupção do tratamento.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO: Conservar o medicamento em sua embalagem original em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

PRAZO DE VALIDADE

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

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

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

NAPRIX D® deve ser administrado conforme as instruções de seu médico.

Os comprimidos de NAPRIX D® devem ser ingeridos por inteiro, sem mastigar, com uma quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo de água), antes, durante ou após as refeições.

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

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como tontura, cefaléia, ânsia de vômito ou outras reações desagradáveis.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

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

CONTRA-INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Este medicamento é contra-indicado para pacientes com reações alérgicas ao ramipril, à hidroclorotiazida, a outros tipos de diuréticos ou a quaisquer componentes da formulação e não deve ser administrado aos pacientes com:

- História de edema (inchaço) de face, lábios, língua, glote e/ou laringe;
- Estreitamento bilateral da artéria renal ou unilateral, se o paciente tiver um único rim; alguma doença renal severa com diminuição importante da função dos rins e em pacientes sob diálise;
- Distúrbios significantes de potássio, sódio ou cálcio;
- Alguma doença hepática severa;
- Durante gravidez e amamentação.

Seu médico deve saber se você tem hipertensão arterial grave, ou utiliza algum outro medicamento para controle da pressão, ou se 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 sangüínea; 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, diarréias ou vômitos, pois poderá perder grande quantidade de líquido e sofrer queda acentuada da pressão sangüínea, 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 sangüínea, principalmente no início do tratamento, após o aumento da dose ou quando da introdução ou aumento da dose de outros anti-hipertensivos;
- Avaliação das funções renais, 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 D ®.

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

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

NAPRIX D ® apresenta propriedades anti-hipertensivas e diuréticas. O ramipril e a hidroclorotiazida são utilizados isoladamente ou combinados na terapia anti-hipertensiva. Seus efeitos antihipertensivos são complementares. Os efeitos de diminuição da pressão arterial dos dois componentes são aproximadamente aditivos, enquanto que a perda de potássio que acompanha a ação da hidroclorotiazida é atenuada com o uso de ramipril.

Ramipril: o ramiprilato (metabólito ativo) inibe a enzima dipeptilcarboxipeptidase I, que catalisa a conversão de 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 cárdio e endotélio protetor, observados em estudos com animais. Não está ainda estabelecida a relação destes efeitos com certas reações adversas, como a tosse irritativa. Os inibidores da ECA são eficazes mesmo em pacientes com hipertensão de baixa renina. Foi observado que a resposta média aos inibidores da ECA foi menor em pacientes negros hipertensos (afro-caribenhos, geralmente com hipertensão de baixa renina) do que nos não-negros.

Hidroclorotiazida: é um diurético tiazídico, inibe a reabsorção de sódio e cloreto no túbulo distal. A excreção renal aumentada destes 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 bicarbonatos e, nos tratamentos prolongados, ocorre a 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.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Ramipril

Após administração do ramipril é observada redução acentuada da resistência arterial periférica, no geral sem alterações significativas no fluxo plasmático renal e na taxa de filtração glomerular. A administração do ramipril em hipertensos reduz a pressão sangüínea tanto na posição supina, como na ereta, sem o aumento compensatório da frequência cardíaca. O início do efeito anti-hipertensivo após dose única oral, no geral, pode ser observado após 1-2 horas, alcançando um efeito máximo 3-6 horas após esta administração, com duração de cerca de 24 horas. Já o efeito máximo observado após administração contínua se dá após 3-4 semanas e se mantém durante dois anos, conforme demonstrado em estudos realizados. A interrupção abrupta do ramipril não produz aumento rebote rápido e excessivo na pressão sangüínea.

Hidroclorotiazida

Após administração da hidroclorotiazida a excreção de água e eletrólitos se dá em cerca de 2 horas após administração oral, atinge seu pico após 3-6 horas, com duração de 6-12 horas.

O início da ação anti-hipertensiva ocorre em 3-4 dias, com duração de até 1 semana após a interrupção do tratamento. Nos tratamentos prolongados foi observada redução da pressão sanguínea com doses menores do que as necessárias ao efeito diurético. A diminuição da pressão sanguínea 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 nos tratamentos em longo prazo com doses menores, o volume plasmático permanece diminuído, e o débito cardíaco e a taxa de filtração glomerular retornam aos níveis de pré-tratamento. Ocorre a redução da resistência vascular e a pressão arterial média mantém-se baixa. Os diuréticos tiazídicos podem inibir a lactação.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Ramipril

O pró-fármaco ramipril é submetido à extenso metabolismo hepático de primeira passagem, essencial à formação de seu único metabólito ativo, o ramiprilato. Adicionalmente a esta ativação a ramiprilato, o ramipril é glicuronizado e transformado em ramipril-dicetopiperazina (éster). O ramiprilato também é glicuronizado a ramiprilato-dicetopiperazina (ácido). O resultado desta 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 aproximadamente 60% na urina. Após administração intravenosa de ramipril, aproximadamente 50 a 60% das doses foram detectadas na urina (como ramipril e seus metabólitos), sendo 50% aparentemente eliminado por vias não-renais. Após administração intravenosa do ramiprilato, cerca de 70% da substância e de seus metabólitos foram encontrados na urina indicando uma eliminação de ramiprilato de aproximadamente 30% por via não-renal. Após a administração oral de 5 mg de ramipril em pacientes com drenagem dos ductos biliares, aproximadamente a mesma quantidade de ramipril e 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 que a quantidade de ramipril não metabolizado foi de aproximadamente 2%. Estudos realizados em animais durante a fase de amamentação demonstraram que o ramipril passa para o leite materno. O ramipril é rapidamente absorvido após a administração oral. Conforme demonstrado pela recuperação da radioatividade na urina, que representa apenas uma das vias de eliminação, a absorção de ramipril é de pelo menos 56%. A absorção do ramipril concomitante com alimentos não sofre efeito relevante. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 hora após a administração oral. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1 hora. As concentrações plasmáticas máximas de ramiprilato são atingidas em 2 a 4 horas após a administração oral de ramipril. O declínio das concentrações plasmáticas do ramiprilato é de modo polifásico.

A meia-vida de distribuição inicial e da fase de eliminação é de aproximadamente 3 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 4 a 5 dias. A fase terminal está relacionada à dissociação lenta do ramiprilato da sua ligação estrita, mas saturável, à ECA. Apesar da longa fase terminal, a dose única diária maior ou igual a 2,5 mg de ramipril promove concentrações plasmáticas de ramiprilato no estado de equilíbrio após aproximadamente 4 dias. A meia-vida "efetiva", que é relevante para a determinação da dose, é de 13 a 17 horas sob administração de doses múltiplas. Após administração intravenosa, o volume de distribuição sistêmica de ramipril é de aproximadamente 90 L e o volume de distribuição sistêmica relativa do ramiprilato é de aproximadamente 500 L. Em estudos *in vitro*, o ramiprilato demonstrou constantes inibitórias gerais de 7 pmol/L e meia-vida de dissociação da ECA de 10,7 horas, que indicam alta potência. As taxas de ligação à proteína do ramipril e do ramiprilato são de aproximadamente 73% e 56%, respectivamente. Em voluntários sadios com idade entre 65 e 76 anos, os parâmetros farmacocinéticos do ramipril e do ramiprilato são semelhantes aos de voluntários sadios jovens.

A excreção renal do ramiprilato é reduzida em pacientes com alterações da função renal e o *clearance* renal do ramiprilato é proporcionalmente relacionado ao *clearance* da creatinina. Isso resulta na elevação das concentrações plasmáticas de ramiprilato, que diminuem de maneira mais lenta do que em pessoas com função renal normal. A alteração da função hepática retarda a ativação de ramipril em ramiprilato quando são administradas doses elevadas (10 mg) de ramipril, resultando na elevação dos níveis plasmáticos de ramipril e na diminuição da eliminação de ramiprilato. Assim como em pessoas saudáveis e pacientes com hipertensão, também não foi observado acúmulo relevante de ramipril e ramiprilato após administração oral de 5 mg de ramipril uma vez ao dia, durante 2 semanas, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

Hidroclorotiazida

Aproximadamente 70% da hidroclorotiazida é absorvida após administração oral, apresentando biodisponibilidade de aproximadamente 70%. A concentração máxima de 70 ng/mL foi atingida em 1,5 a 4 horas após administração oral de 12,5 mg de hidroclorotiazida, a concentração máxima de 142 ng/mL é alcançada de 2 a 5 horas após a administração oral de 25 mg de hidroclorotiazida e a concentração máxima de 260 ng/mL é atingida de 2 a 4 horas após a administração oral de 50 mg de hidroclorotiazida. Aproximadamente 40% da hidroclorotiazida se liga às proteínas plasmáticas. A hidroclorotiazida é quase que totalmente excretada (mais de 95%) pelos rins na forma inalterada. Após administração oral em dose única, 50 a 70% é excretada dentro de 24 horas. É possível detectar na urina quantidades da substância em menos de 60 minutos de sua administração. A meia-vida de eliminação é de 5 a 6 horas. No caso de insuficiência renal, a excreção é reduzida e a meia-vida prolongada. O *clearance* renal da hidroclorotiazida 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. Não há estudos disponíveis de farmacocinética em pacientes com insuficiência cardíaca.

Ramipril + hidroclorotiazida

De acordo com estudos realizados não ocorre influência na biodisponibilidade dos componentes isoladamente 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.

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

NAPRIX D® não deve ser utilizado em casos de:

- Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, a qualquer outro inibidor da ECA, a outros tiazídicos, ou as sulfonamidas;
- Pacientes com história de angioedema (hereditário ou idiopático);
- Pacientes com comprometimento severo da função renal (*clearance* de creatinina menor que 30 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea) e sob diálise;
- Pacientes com estenose bilateral da artéria renal hemodinamicamente relevante ou unilateral em rim único;
- Pacientes com distúrbio significativo no balanço eletrolítico como hipopotassemia, hiponatremia e hipocalcemia;
- Pacientes com doenças auto-impunes como lúpus eritematoso e esclerodermia, depressão da medula óssea;
- Pacientes com insuficiência cérebro-vascular, insuficiência coronariana;
- Insuficiência hepática severa;
- Gravidez e lactação.

Deve ser evitado o uso concomitante de inibidores da ECA com tratamentos extracorporais que façam o sangue entrar em contato com superfícies negativamente carregadas, por causa da possibilidade de reações anafilactóides severas. Tais tratamentos extracorporais incluem diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo, poliacrilonitrila) e aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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

Angioedema intestinal: manifestada na forma de dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito), 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 sangüínea como a superficialização de consciência e vertigem, podem prejudicar a habilidade de concentração e reação do paciente, portanto, é necessário cautela quando dirigir ou operar equipamentos que requeiram atenção, especialmente após a dose inicial do medicamento.

Monitorização da função renal: é recomendada monitorização 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 uma diminuição excessiva de pressão sangüínea:

- Pacientes com insuficiência cardíaca severa;
- Pacientes com hipertensão maligna, pacientes desidratados;
- Pacientes com doença vascular renal, incluindo estenose unilateral da artéria renal, alteração da função renal ou transplante renal;
- Pacientes tratados previamente com diuréticos;
- Pacientes com estenose de artérias coronárias ou cerebrais.

Monitorização eletrolítica: devem-se monitorar regularmente os níveis séricos de sódio, potássio, cálcio, ácido úrico e glicemia. Pacientes com função renal alterada devem ser monitorados com maior freqüência quanto ao potássio sérico.

Monitorização hematológica: deve ser monitorada a contagem de leucócitos a fim de se detectar uma possível leucopenia, sendo recomendadas avaliações mais freqüentes 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.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco: **D**

NAPRIX D ® não deve ser administrado durante a gravidez, devendo a presença de gravidez ser excluída antes do início do tratamento com este medicamento.

A gravidez deve ser evitada nos casos onde a mudança para outro tratamento sem inibidores da ECA e diuréticos não seja possível, para evitar possível dano ao feto.

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

Lactação: Caso seja 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.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos: alguns idosos podem ser especialmente responsivos ao tratamento com inibidores da ECA, é recomendada a avaliação da função renal no início do tratamento (Vide POSOLOGIA).

Crianças: não foram estabelecidas a eficácia e segurança do uso de ramipril + hidroclorotiazida em crianças.

Pacientes com sistema renina-angiotensina hiperestimulado:

Cuidados especiais devem ser tomados no tratamento de pacientes com o sistema renina-angiotensina hiperestimulado (vide POSOLOGIA), pois estes pacientes estão sob risco de uma queda aguda pronunciada da pressão sangüínea e deterioração da função renal devido à inibição da ECA. Especialmente quando um inibidor da ECA ou um diurético concomitante for administrado pela primeira vez ou em uma dose maior pela primeira vez. Em ambos os casos deve-se realizar monitorização rigorosa da pressão sangüínea até que seja excluída a possibilidade de queda aguda da pressão sangüínea.

A ativação significativa do sistema renina-angiotensina pode ser precipitada e requerer supervisão médica especial na fase inicial do tratamento como:

- Em pacientes com hipertensão severa e, principalmente, com hipertensão maligna.
- Em pacientes com insuficiência cardíaca concomitante e particularmente severa.
- Em pacientes com impedimento hemodinamicamente relevante do influxo ou do efluxo ventricular esquerdo (por exemplo: estenose da válvula aórtica ou da válvula mitral).
- Em pacientes com estenose da artéria renal hemodinamicamente relevante.
- Em pacientes pré-tratados com diuréticos, nos quais a descontinuação do tratamento ou a redução da dose de diurético não for possível.
- Em pacientes que apresentam 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 sejam corrigidos antes do início da terapia (em pacientes com insuficiência cardíaca, entretanto, isto deve ser cuidadosamente avaliado em relação ao risco de sobrecarga de volume). Quando essas condições tornarem-se clinicamente relevantes, o tratamento com NAPRIX D ® somente deverá ser iniciado ou continuado após a adoção de medidas apropriadas para a prevenção de uma excessiva redução na pressão arterial e deterioração da função renal.

Pacientes com risco especial de queda acentuada da pressão sangüínea

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contra-indicadas

- Tratamentos extracorporais como hemodiálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (membranas de poliácrlonitrila) e aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano pode acarretar em risco de reações anafilactóides severas.

Associações não recomendadas

- Uso concomitante com sais de potássio e diuréticos poupadores de potássio (como espironolactona): pelo possível aumento da concentração sérica de potássio.

Associações que exigem precauções

- Agentes anti-hipertensivos e outras substâncias com potencial anti-hipertensivo (ex.: nitratos, antidepressivos tricíclicos e anestésicos): pela provável potencialização do efeito anti-hipertensivo.
- Vasoconstritores simpatomiméticos: pode ocorrer redução do efeito anti-hipertensivo de NAPRIX D ®.
- Alopurinol, imunossupressores, corticosteróides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o perfil hematológico: possível aumento da ocorrência de reações hematológicas.

- Sais de lítio: pode levar ao aumento dos níveis séricos de lítio e redução de sua excreção, aumentando sua toxicidade.
- Agentes antidiabéticos (insulina e derivados de sulfoniluréia): pela redução da resistência à insulina pelos inibidores da ECA.

Associações a serem consideradas

- Antiinflamatórios não-esteroidais (como indometacina) e ácido acetilsalicílico: pela 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;
- Corticosteróides, carbenoxolonas, grandes quantidades de alcaçuz, uso prolongado de laxantes e outros agentes espoliadores de potássio: podem levar ao desenvolvimento de hipopotassemia;
- Preparações digitálicas: possível intensificação da toxicidade dos digitálicos como resultado de alterações nas concentrações eletrolíticas (ex.: hipopotassemia, hipomagnesemia);
- Metildopa: possível hemodiálise;
- Administração enteral de substâncias trocadoras de íons como a colestiramina: redução da absorção da hidroclorotiazida;
- Relaxantes musculares do tipo curare: possível intensificação ou prolongamento do efeito relaxante muscular;
- Álcool: o ramipril pode aumentar a vasodilatação e conseqüentemente a potencialização do efeito do álcool;
- Sal: possível atenuação do efeito anti-hipertensivo pela ingestão aumentada de sal na dieta;
- Terapia dessensibilizante: o uso de inibidores da ECA pode aumentar a possibilidade e agravação das reações anafiláticas e anafilactóides causadas pelo veneno de insetos;
- Alimentos: a absorção do ramipril não é significativamente afetada por alimentos.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

Muitas das reações adversas são efeitos secundários à redução da pressão sangüínea que resulta na contra-regulação adrenérgica ou na hipo-perfusão corpórea. Numerosos outros efeitos (por exemplo, efeitos no balanço eletrolítico, algumas reações anafilactóides ou reações inflamatórias das membranas mucosas) ocorrem devido à inibição da ECA ou à outras ações farmacológicas do ramipril ou da hidroclorotiazida.

As seguintes reações adversas foram observadas durante a terapia com ramipril + hidroclorotiazida, com o ramipril e hidroclorotiazida, outros inibidores da ECA ou diuréticos semelhantes, podendo, portanto, ocorrer.

Sistema cardiovascular e sistema nervoso

Incomuns: cefaléia, alterações do equilíbrio, taquicardia, fraqueza, sonolência, superficialização de consciência ou diminuição da capacidade de reação. *Raros:* reações como edema periférico, rubor, vertigem, zumbidos, fadiga, nervosismo, depressão, tremor, agitação, alterações visuais, alterações do sono, confusão, ansiedade, impotência erétil transitória, palpitações, sudorese, alterações auditivas, sonolência, regulação ortostática alterada, assim como reações graves como angina pectoris, arritmias cardíacas e síncope. Hipotensão grave ou precipitação ou intensificação do fenômeno de Raynaud, assim como, em casos isolados, isquemia cerebral ou miocárdica, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral isquêmico, exacerbação das alterações de perfusão devido à estenose vascular ou parestesia.

Rins e balanço eletrolítico

Incomuns: aumento da uréia e creatinina séricas e alteração da função renal, em casos isolados pode ocorrer progressão da insuficiência renal aguda. Em casos isolados, pode ocorrer o desenvolvimento de nefrite intersticial durante terapia com a hidroclorotiazida. Em casos isolados, a existência prévia de proteinúria pode ser deteriorada pelo tratamento com ramipril + hidroclorotiazida, embora inibidores da ECA, geralmente reduzam a proteinúria. A associação ramipril + hidroclorotiazida pode causar ou contribuir para um declínio na concentração sérica de sódio, principalmente quando associado à um regime de restrição de sal. A hidroclorotiazida pode contribuir ou levar ao desenvolvimento de hipocloremia, hipomagnesemia, bem como hipercalcemia.

Além disso, a associação ramipril + hidroclorotiazida pode contribuir para o desenvolvimento ou agravamento de uma alcalose metabólica. Raramente o componente ramipril pode causar ou contribuir para um aumento na concentração sérica de potássio enquanto o componente hidroclorotiazida pode causar ou contribuir para um declínio de tal concentração. Assim sendo, durante terapia com NAPRIX D ® poderá ocorrer aumento ou diminuição nos níveis de potássio. Sinais gerais de distúrbios no balanço eletrolítico incluem: cansaço, cefaléia, tonturas, sonolência, confusão, apatia, câibra muscular, tetania, além de fraqueza muscular, distúrbios gastrintestinais e sede intensificada. Particularmente no começo do tratamento, pode ocorrer aumento transitório da excreção de fluidos, devido ao efeito diurético da hidroclorotiazida, e também uma compensação cardíaca. No caso de depleção de líquidos, principalmente em pacientes idosos, poderá ocorrer hemoconcentração ou, em casos especialmente graves, trombose.

Trato respiratório, reações anafiláticas/anafilactóides e cutâneas

Comum: tosse seca irritativa (não-produtiva) que piora, geralmente à noite e durante períodos de descanso (isto é, quando a pessoa está deitada), sendo mais freqüente em mulheres e não-fumantes. *Raros:* congestão nasal, sinusite, bronquite, broncoespasmo e dispnéia. A administração de hidroclorotiazida pode induzir à pneumonite e ao edema pulmonar, possivelmente como resultado de reação alérgica. Excepcionalmente, pode ocorrer angioedema leve farmacologicamente mediado (a incidência de angioedema relacionado à inibidores da ECA parece ser maior em negros, isto é, em afro-caribenhos, comparativamente a pacientes não-negros). As reações anafiláticas/anafilactóides devidas ao ramipril ou a qualquer um dos outros componentes (não mediadas farmacologicamente) são raras. *Pouco comuns:* reações cutâneas e nas mucosas, tais como exantema, prurido ou urticária. Mais isoladamente, exantema maculopapular, pênfigo, exarcebação psoriática, psoriasiforme, exantema e enantema penfigóide ou liquenóide, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, alopecia, onicólise ou fotossensibilidade. Existe a possibilidade de ocorrência de reações anafiláticas à hidroclorotiazida. A possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilactóides causadas por veneno de insetos podem ser aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que este efeito também possa ocorrer com outros alérgenos.

Trato digestivo e sistema hepático

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

Reações hematológicas

Raros: redução leve (em casos isolados, graves) da contagem de hemácias, conteúdo de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas. Podem ocorrer agranulocitose, pancitopenia e depressão da medula óssea. Reações hematológicas relacionadas aos inibidores da ECA são mais prováveis de ocorrerem em pacientes com alteração da função renal e com doenças concomitantes do colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia), ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico (Vide “Interações Medicamentosas” e “Advertências”). Em casos isolados, pode ocorrer desenvolvimento de anemia hemolítica.

Outras reações adversas

Mais raros: 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. *Raros:* vasculites, mialgia, artralgia, febre e eosinofilia, assim como contagem elevada de anticorpos antinucleares. Em uma relação temporal com a administração de hidroclorotiazida, foi descrito o desenvolvimento de lúpus eritematoso. Durante o tratamento com a hidroclorotiazida e, por conseqüência, NAPRIX D ® poderá ocorrer aumento na concentração sangüínea de ácido úrico, ocasionando crises de gota, principalmente nos pacientes com elevados níveis de ácido úrico. A hidroclorotiazida pode diminuir a tolerância à glicose, levando à deterioração das condições metabólicas nos pacientes com *diabetes mellitus*. Pode ocorrer a primeira manifestação de um *diabetes mellitus* latente. A hidroclorotiazida pode causar um aumento nos níveis de colesterol e triglicérides.

POSOLOGIA

A posologia deve ser estabelecida de acordo com o efeito anti-hipertensivo desejado e tolerabilidade do paciente ao fármaco. A terapia com NAPRIX D ® é em longo prazo, no geral, sendo sua duração determinada pelo médico.

A posologia a seguir se aplica quando da ausência de situações especiais.

A posologia usual inicial é de ½ comprimido ao dia. Caso necessário a dose poderá ser ajustada em intervalos de 2 semanas, até, no máximo, 2 comprimidos ao dia. Na maioria dos casos, a pressão sanguínea será reduzida suficientemente após ½ a 1 comprimido de NAPRIX D ® ao dia.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Pacientes previamente tratados com diuréticos

Os pacientes que estiverem tomando outros diuréticos deverão descontinuarlos 2 ou 3 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 deverá ocorrer. Caso não seja possível a descontinuação do diurético, o tratamento deve ser iniciado com a mínima dose possível.

Pacientes com insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal deverão iniciar com ½ comprimido ao dia e se necessário, a dose poderá ser aumentada até no máximo, 1 comprimido ao dia.

Para pacientes com *clearance* de creatinina entre 60 e 30 mL/min/1,73m² de área de superfície corpórea, recomenda-se o início do tratamento com uma dose isolada de ramipril (Naprix) de 1,25 mg/dia. Quando não for possível a obtenção do *clearance* de creatinina, pode-se calculá-lo com base no nível de creatinina sérica, aplicando-se a equação de Cockcroft:

Depuração de creatinina (mL/min) :

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

Mulheres = Peso corpóreo (Kg) x (140- idade em anos) / 72 x creatinina sérica (mg/dL) X 0,85

SUPERDOSAGEM

Sintomas

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

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

Tratamento

Realizar desintoxicação primária, por meio de lavagem gástrica, administrar adsorventes e sulfato de sódio (se possível durante os primeiros 30 min).

Nos casos de hipotensão administrar 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.

PACIENTES IDOSOS

NAPRIX D ® poderá ser usado em pacientes acima de 65 anos de idade, desde que observadas às contra-indicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas deste medicamento.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS nº: 1.0033.0094

Farmacêutica Responsável:

Cíntia Delphino de Andrade CRF-SP nº 25.125

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 – SP CEP 06807-461

CNPJ: 61.230.314/0005-07

INDÚSTRIA BRASILEIRA

www.libbs.com.br

 **08000-135044**
libbs@libbs.com.br

Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.