

**NAPRIX D<sup>®</sup>**  
**ramipril + hidroclorotiazida**  
**Comprimidos**

---

**USO ORAL**  
**USO ADULTO**

---

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

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

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

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de NAPRIX D<sup>®</sup> (5 mg + 12,5 mg) contém:

ramipril.....5 mg  
hidroclorotiazida.....12,5 mg  
excipientes q.s.p.....1 comprimido  
(amido, celulose microcristalina, estearil fumarato de sódio, povidona, croscarmelose sódica, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, óxido férrico marrom claro, óxido férrico amarelo e dióxido de silício)

Cada comprimido de NAPRIX D<sup>®</sup> (5 mg + 25 mg) contém:  
ramipril.....5 mg  
hidroclorotiazida.....25 mg  
excipientes q.s.p..... 1 comprimido  
(amido, celulose microcristalina, estearil fumarato de sódio, povidona, croscarmelose sódica, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, óxido férrico amarelo e dióxido de silício)

---

## **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

### **COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

NAPRIX D<sup>®</sup> é um medicamento que contém duas substâncias ativas: ramipril e hidroclorotiazida, 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 a dano na parede dos vasos sanguíneos do cérebro, do coração e dos rins, o que pode resultar em risco de derrame cerebral, ataque cardíaco ou insuficiência renal. A hipertensão arterial pode aumentar o risco de infartos, e a ocorrência desses problemas torna-se menor quando a pressão sanguínea é controlada. O ramipril bloqueia uma enzima do

organismo que é responsável pela contração dos vasos sanguíneos, resultando, assim, em seu relaxamento e, dessa maneira, a pressão sanguínea diminui e aumenta o suprimento de sangue e oxigênio para todo o corpo. A hidroclorotiazida é um agente diurético, ou seja, ele atua bloqueando a reabsorção de sódio, cloro e água nos rins e aumentando a diurese (formação de urina); dessa maneira, impede a retenção de líquido em seu organismo; com a diminuição da resistência periférica, ocorre também um efeito anti-hipertensivo (redução da pressão sanguínea). Os efeitos anti-hipertensivos dessas duas substâncias são 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 uma ou duas horas após sua ingestão, sendo

seu efeito máximo alcançado em cerca de três a seis horas após a administração. A duração do efeito anti-hipertensivo de uma dose única é, geralmente, de 24 horas. O efeito anti-hipertensivo máximo com a administração contínua de ramipril, geralmente, é observado após três a quatro semanas e se mantém estável com a continuidade do tratamento. Já a hidroclorotiazida tem seu início de ação após três a quatro dias, podendo perdurar até uma semana após a interrupção do tratamento.

## **POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

NAPRIX D<sup>®</sup> é indicado para o tratamento da hipertensão arterial (aumento da pressão arterial) em pacientes nos quais o uso da associação ramipril mais tiazídico esteja indicada.

## **QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Contraindicações**

Este medicamento é contraindicado para pacientes com alergia ao ramipril, à hidroclorotiazida, a outros tipos de diuréticos ou a qualquer componente da formulação. Não deve ser administrado nas seguintes condições: 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 em diálise; distúrbios significantes de potássio, sódio ou cálcio; alguma doença hepática severa; gravidez e amamentação.

### **Advertências e 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; se sentir dor abdominal intensa, acompanhada ou não de náusea ou vômito; se você tem lúpus, doença no fígado ou nos rins.

Avise seu médico ou dentista que você utiliza NAPRIX D<sup>®</sup> antes de se submeter a qualquer tipo de cirurgia ou antes de realizar exames 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, desidratação, transpiração excessiva, diarreia ou vômito, pois poderá perder grande quantidade de líquido e sofrer queda acentuada da pressão sanguínea, o que pode levar a tonturas ou desmaios.

O tratamento com este medicamento necessita de supervisão médica regular, por isso seu médico pode precisar avaliar algumas 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 anti-hipertensivos. Avaliação renal, especialmente nas primeiras semanas de tratamento e, principalmente, em pacientes com doenças ou alterações renais ou em transplantados. Níveis de sódio, cálcio, potássio, ácido úrico e açúcar no sangue. Níveis de potássio nos pacientes com doença renal ou que utilizam medicamentos poupadores de potássio. 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, amidalite, aumento de gânglios) ou sinais de lesões na pele e mucosas ou sangramento de gengiva.

Em caso de inchaço no rosto ou na língua e dificuldade para engolir ou respirar, o médico deverá ser imediatamente avisado e o paciente, suspender a próxima dose de NAPRIX D<sup>®</sup>.

Informe o 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.

**Risco de uso por via de administração não recomendada:** este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada. Não há estudos dos efeitos

se administrado pelas vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via oral.

## **Grupos de risco**

**Gravidez e lactação:** o ramipril, como outros agentes dessa categoria (inibidores da angiotensina), não deve ser usado durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez, pois pode prejudicar o feto. Se ocorrer gravidez na vigência do tratamento, NAPRIX D<sup>®</sup> deverá ser descontinuado e o médico, informado. O ramipril aparece no leite materno em quantidades mínimas. Há evidências que sugerem que a hidroclorotiazida pode alterar a produção ou a composição do leite materno. Por essa razão, recomenda-se não amamentar durante o tratamento com NAPRIX D<sup>®</sup>.

**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 D<sup>®</sup> em crianças.

**Uso em idosos:** como esses pacientes frequentemente apresentam problemas renais e devido à alta probabilidade de ocorrência de efeitos adversos, pode ser necessário ajuste de dosagem.

**Pacientes com insuficiência renal ou hepática:** podem necessitar de ajuste de dosagem.

**Este medicamento é contraindicado para uso em crianças.**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

## **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Aspecto físico:** NAPRIX D<sup>®</sup> (5 mg + 12,5 mg) são comprimidos oblongos, biconvexos, sulcados de coloração amarelo-clara. NAPRIX D<sup>®</sup> (5 mg + 25 mg) são comprimidos oblongos, biconvexos, sulcados de coloração amarela.

**Como usar:** você deve tomar NAPRIX D<sup>®</sup> conforme as instruções de seu médico. Os comprimidos de NAPRIX D<sup>®</sup> devem ser ingeridos por inteiro, sem mastigar, com uma quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo de água), antes, durante ou após as refeições.

**Dosagem:** o médico determinará como e quando você vai tomar NAPRIX D<sup>®</sup>, conforme o efeito anti-hipertensivo que deve ser obtido e sua tolerabilidade. O tratamento com NAPRIX D<sup>®</sup> é de longo prazo, no geral, e a sua duração será determinada pelo seu médico. Caso você não se enquadre em situações especiais, a dosagem usual inicial é de meio comprimido ao dia. Caso necessário, a dose poderá ser ajustada em intervalos de duas semanas até, no máximo, dois comprimidos ao dia. Na maioria dos casos, a pressão sanguínea será reduzida suficientemente após meio a um comprimido de NAPRIX D<sup>®</sup> ao dia. Se você faz tratamento com algum tipo de diurético, seu médico irá orientá-lo de como iniciar a terapia com NAPRIX D<sup>®</sup>. Se você tem insuficiência renal, seu médico irá orientá-lo a respeito. Você poderá necessitar iniciar o tratamento com doses menores.

**Esquecimento de dose (dose omitida):** se você se esquecer de tomar uma dose, procure tomá-la assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, despreze a dose esquecida e volte ao seu esquema normal. Não tome duas doses ao mesmo tempo.

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

## **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

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

## **O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTOS DE UMA SÓ VEZ?**

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.**

---

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Descrição**

NAPRIX D<sup>®</sup> apresenta propriedades anti-hipertensivas e diuréticas. O ramipril e a hidroclorotiazida são utilizados isoladamente ou combinados na terapia anti-hipertensiva. 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 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 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 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 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.

## **Farmacodinâmica**

**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 sanguínea tanto na posição supina quanto 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 uma a duas horas, alcançando um efeito máximo de três a seis horas após essa administração, com duração de cerca de 24 horas. Já o efeito máximo observado após administração contínua se dá após três a quatro semanas e se mantém estável com a continuidade do tratamento, conforme foi demonstrado em estudos

clínicos realizados. A interrupção abrupta do ramipril não produz aumento rebote rápido e excessivo da pressão arterial.

**Hidroclorotiazida:** após administração da 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 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 no tratamento a 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.

## **Farmacocinética**

**Ramipril:** o pró-fármaco ramipril é submetido a extenso metabolismo hepático de primeira passagem, essencial à formação de seu único metabólito ativo, o ramiprilato. Adicionalmente a essa 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 aproximadamente 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 a administração oral. Conforme foi demonstrado pela recuperação da radioatividade na urina, que representa apenas uma das vias de eliminação, 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 a 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 sob 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 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 duas 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 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. 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. Podem-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.

## **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 inscritos, 165 foram subsequentemente classificados como não responsivos (pressão sanguínea 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 em posição supina sistólica e diastólica e no ponto final 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

$p < 0,05$ ). A proporção de respostas no ponto final foi também mais alta para a terapia combinada (72%) do que para a monoterapia (48% para ramipril 5 mg e 62% para ramipril 10 mg). Todos os três tratamentos foram bem tolerados. 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 a II da OMS, pressão sanguínea diastólica de 100 mmHg a 115 mmHg nas duas últimas semanas); 581 selecionados, 534 randomizados para terapia duplo-cega, dos quais 517 completaram o estudo. O desenho do estudo era de uma fase inicial de placebo de duas a quatro semanas seguida de uma fase de seis semanas de duplo-cego, em grupos paralelos: 4 x 3 fatorial (2,5 mg, 5 mg e 5 mg de ramipril; 12,5 mg e 35 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 reduções de pressão sanguínea significativamente maiores do que seus 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, foi mínimo em todos os tratamentos. Foi observada grande queda de potássio sérico em 25 mg de hidroclorotiazida, mas não na terapia combinada. A adição de ramipril parece ter reduzido o efeito hiperuricêmico da hidroclorotiazida. Várias combinações de dosagem de ramipril e hidroclorotiazida produziram maiores

reduções de pressão sanguínea do que as monoterapias nas mesmas dosagens. Globalmente, a combinação de 5 mg de ramipril com 25 mg de hidroclorotiazida produziu a melhor redução média.

Genthon *et al.* (1994) realizaram estudo multicêntrico, duplo-cego, 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 sérias clinicamente significantes no grupo da associação.

## **INDICAÇÕES**

NAPRIX D<sup>®</sup> é indicado para hipertensão arterial e em pacientes nos quais o uso da associação ramipril + hidroclorotiazida seja indicada.

## **CONTRAINDICAÇÕES**

NAPRIX D<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao ramipril ou à hidroclorotiazida; aos inibidores da ECA; aos tiazídicos ou às sulfonamidas; ou a qualquer componente da fórmula. 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 sob 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. Pacientes com doenças autoimunes, como lúpus eritematoso e esclerodermia. Depressão da medula óssea. Pacientes com insuficiência cerebrovascular, insuficiência coronariana; insuficiência hepática severa. Gravidez e lactação.

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

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

## **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<sup>®</sup> é de longo prazo; no geral, sua duração deve ser determinada pelo médico.

**Posologia aplicada na ausência de situações especiais:** a posologia usual inicial é de meio comprimido ao dia. Caso necessário, a dose pode ser ajustada em intervalos de duas semanas até, no máximo, dois

comprimidos ao dia. Na maioria dos casos, a pressão arterial será reduzida suficientemente após meio a um comprimido de NAPRIX D<sup>®</sup> ao dia.

**Pacientes previamente tratados com diuréticos:** os pacientes que estiverem tomando outros diuréticos deverão descontinuí-los dois ou três dias antes de iniciar o tratamento com NAPRIX D<sup>®</sup>. 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:** pacientes com insuficiência renal deverão iniciar com meio comprimido ao dia e, se necessário, a dose poderá ser aumentada sob orientação do médico. Para pacientes com *clearance* de creatinina entre 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

de área de superfície corpórea, recomenda-se o início do tratamento com uma dose isolada de ramipril de 1,25 mg/d. Na prática, o *clearance* de creatinina deve ser substituído pelas fórmulas de avaliação estimada da filtração glomerular, aplicando-se a equação de Cockcroft, demonstrada a seguir:

*Clearance* 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

**Esquecimento de dose (dose omitida):** no caso de esquecimento de uma dose, orientar o paciente a tomar assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose

seguinte, a dose esquecida deve ser desprezada e deve-se voltar ao esquema normal. Não devem ser tomadas duas doses ao mesmo tempo.

## **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Angioedema de cabeça, pescoço ou extremidades:** na ocorrência de angioedema durante o tratamento com inibidores da ECA, este 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 vida inclui a administração imediata de epinefrina (via SC ou IV lenta) acompanhada de monitoração do eletrocardiograma (ECG) e da pressão sanguínea. É recomendada a hospitalização e monitoração

do paciente no mínimo de 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), 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 sanguínea, 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.

**Monitoração da função renal:** é recomendada 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 sanguínea: com insuficiência cardíaca severa; com hipertensão maligna; pacientes desidratados; com doença vascular renal, incluindo estenose unilateral da artéria renal, alteração da função renal ou transplante renal; tratados previamente com diuréticos; com estenose de artérias coronárias ou cerebrais.

**Monitoração 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 frequência quanto ao potássio sérico.

**Monitoração hematológica:** deve ser monitorada a contagem de leucócitos a fim de se detectar uma 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.

## **Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade**

Estudos prolongados com ramipril em ratos e 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 ratas também não apresentou evidência de carcinogenicidade potencial. Resumindo-se todos esses pontos, 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 demonstrou nenhuma evidência de tal risco. Testes

extensivos de mutagenicidade utilizando vários sistemas de testes demonstraram que o ramipril não apresenta nenhuma propriedade mutagênica ou genotóxica. Há evidência limitada da 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 macacos não evidenciaram nenhuma propriedade teratogênica. A fertilidade não foi alterada tanto nas fêmeas quanto nos machos. A administração de doses de ramipril 50 mg/kg/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 produziram indicação de efeito teratogênico. Houve um estudo no qual 7.500 gestantes utilizaram hidroclorotiazida. Destas, 107 medicaram-se com hidroclorotiazida no primeiro trimestre de gestação. Tem-se a suspeita de desenvolvimento de trombocitopenia neonatal após administração de hidroclorotiazida na segunda metade da gestação. Existe a possibilidade de a alteração no balanço eletrolítico nas gestantes 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/peso corpóreo, 10 mg/kg/peso corpóreo, 150 mg/kg/peso corpóreo, 600 mg/kg/peso corpóreo ou 2.400 mg/kg/peso corpóreo e em coelhas, com

doses diárias de 0,96 mg/kg/peso corpóreo, 2,40 mg/kg/peso corpóreo ou 6,00 mg/kg/peso corpóreo. A hidroclorotiazida foi estudada de maneira similar isoladamente em doses diárias de 125 mg/kg/peso corpóreo, 500 mg/kg/peso corpóreo ou 2.000 mg/kg/peso corpóreo em ratas, e em doses diárias de 2 mg/kg/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/peso corpóreo e 10 mg/kg/peso corpóreo sem complicações. Doses de 150 mg/kg/peso corpóreo mostraram efeitos tóxicos nessas ratas e resultaram na redução da alimentação e do desenvolvimento de peso. O peso do coração e do fígado foi reduzido. Sintomas clínicos de toxicidade e óbitos ocorreram com administração de doses

de 2.400 mg/kg/peso corpóreo. Nas doses de 150 mg/kg/peso corpóreo, houve aumento da excreção urinária e, após 2.400 mg/kg/peso corpóreo, o peso dos rins foi discretamente aumentado. Esses efeitos são atribuídos à ação farmacodinâmica da hidroclorotiazida. O desenvolvimento do embrião não é afetado pela dose de 1 mg/kg/peso corpóreo. Doses de 10 mg/kg/peso corpóreo resultaram em discreto retardo do desenvolvimento do feto, que se manifesta em ossificação esquelética atrasada, e nas doses de 150 mg/kg/peso corpóreo, em peso e altura reduzidos. 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/peso corpóreo e em doses de 600 mg/kg/peso corpóreo, redução da curvatura

da escápula e dos ossos dos membros. Esses estudos com hidroclorotiazida isoladamente confirmam que o aumento do retardo do desenvolvimento fetal é devido à ação do diurético. As outras conclusões apontam uma ação conjunta dos dois componentes na combinação. A administração da combinação em coelhas em doses de 0,96 mg/kg/peso corpóreo resultou em leve redução da ingestão de alimento e estagnação de peso corpóreo. Entretanto, não houve efeito adverso no desenvolvimento intrauterino da prole. Após administrações de doses de 2,40 mg/kg/peso corpóreo e 6,00 mg/kg/peso corpóreo, as coelhas com cria reduziram sua ingestão de alimentos e água e perderam peso corpóreo; além disso, óbitos e abortos espontâneos ocorreram com essa dosagem, e os fetos vivos mostraram discreto retardo do crescimento no nascimento. 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/peso corpóreo, notou-se que esta foi tolerada pelas coelhas e pelos seus fetos. Os dois estudos em ratas e coelhas revelaram que a combinação é de algum modo mais tóxica do que os componentes isolados, porém nenhum estudo revelou sinais de efeito teratogênico da combinação ou da hidroclorotiazida. Estudos foram conduzidos em ratas para determinar a toxicidade peri e pós-natal da combinação; doses orais diárias de 10 mg/kg/peso corpóreo e 60 mg/kg/peso corpóreo foram administradas durante o último terço da gestação e durante três semanas de lactação. Nas doses de 10 mg/kg/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/peso corpóreo, as ratas reduziram discretamente sua ingestão de alimento e seus filhotes mostraram discreta redução de peso no nascimento e durante a primeira semana de vida em diante. No período subsequente, o desenvolvimento pós-natal dos filhotes não apresentou fatos notáveis. 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 dos componentes.

## **Gravidez e lactação**

Categoria de risco na gravidez: **D**

NAPRIX D<sup>®</sup> não deve ser administrado durante a gravidez. A presença 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 possível, para evitar possível dano ao feto. Caso seja necessário o tratamento com NAPRIX D<sup>®</sup> 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 não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

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

**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 (vide "Posologia").

**Uso em pacientes com sistema renina-angiotensina hiperestimulado:** cuidados especiais devem ser tomados no tratamento de pacientes com o sistema renina-angiotensina hiperestimulado (vide "Posologia"), pois estão sob risco de queda pronunciada da pressão sanguínea 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 monitoração rigorosa da pressão sanguínea até que seja excluída a possibilidade de queda aguda desta. A ativação significativa do sistema renina-angiotensina pode ser precipitada 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 impedimento hemodinamicamente relevante do influxo ou do efluxo ventricular esquerdo (por exemplo, estenose da válvula aórtica ou da válvula mitral); com estenose da 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 (em pacientes com insuficiência cardíaca, entretanto, isso deve ser cuidadosamente avaliado em relação ao risco de sobrecarga de volume). Quando essas condições se tornarem clinicamente relevantes, o tratamento com NAPRIX D<sup>®</sup> somente deverá ser iniciado ou continuado após a adoção de medidas apropriadas para a prevenção de excessiva redução na pressão arterial e deterioração da função renal.

**Uso em pacientes com risco especial de queda acentuada da pressão sanguínea:** a fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial aos pacientes que apresentam risco de redução acentuada da pressão sanguínea (por exemplo, pacientes com estenose das artérias coronarianas ou cerebrais hemodinamicamente significativa).

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Associações contraindicadas:** tratamentos extracorpóreos como hemodiálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (membranas de poliacrilonitrila) 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 pelo possível aumento da concentração sérica dessa substância. Diuréticos poupadores de potássio, como espironolactona, devem ser utilizados com cautela e o potássio sérico, monitorado.

### **Associações que exigem precauções**

Agentes anti-hipertensivos e outras substâncias com potencial anti-hipertensivo, como nitratos, antidepressivos tricíclicos e anestésicos: provável potencialização do efeito anti-hipertensivo.

Vasoconstritores simpatomiméticos: pode ocorrer redução do efeito anti-hipertensivo de NAPRIX D<sup>®</sup>.

Alopurinol, imunossupressores, corticosteroides, 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, como insulina e derivados de sulfonilureia: redução da resistência à insulina pelos inibidores da ECA.

### **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.

Preparações digitálicas: 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.

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 de ocorrência ou agravamento de reações anafiláticas e anafilactoides causadas pelo veneno de insetos.

Alimentos: a absorção do ramipril não é significativamente afetada por alimentos.

## **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

Muitas reações adversas são efeitos secundários à redução da pressão sanguínea que resulta na contrarregulação adrenérgica ou na hipoperfusão corpórea. Numerosos outros efeitos (por exemplo, efeitos no balanço eletrolítico, algumas reações anafilactoides ou reações inflamatórias das membranas mucosas) ocorrem devido à inibição da

ECA ou a 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, com outros inibidores da ECA ou diuréticos semelhantes:

## **Sistema cardiovascular e sistema nervoso**

**Incomuns:** cefaleia, alterações do equilíbrio, taquicardia, fraqueza, sonolência, superficialização de consciência ou diminuição da capacidade de reação. **Raras:** reações como 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, bem 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 ureia e creatinina séricas e alteração da função renal, em casos isolados pode ocorrer progressão da insuficiência renal aguda; e o desenvolvimento de nefrite intersticial durante terapia com hidroclorotiazida. 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 a 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 alcalose metabólica. **Raras:** o componente ramipril pode causar ou contribuir para o aumento da concentração sérica de potássio enquanto o componente hidroclorotiazida pode causar ou contribuir para o declínio da cálcemia. Assim sendo, durante a terapia com NAPRIX D<sup>®</sup>, poderá ocorrer aumento ou diminuição nos níveis de potássio. Sinais gerais de distúrbios no balanço eletrolítico incluem cansaço, cefaleia, 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 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.

## **Trato respiratório, reações anafiláticas/anafilactoides 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 frequente em mulheres e não fumantes. **Raras:** congestão nasal, sinusite, bronquite, broncoespasmo e dispneia. 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 a inibidores da ECA parece ser maior em negros comparativamente a não negros). As reações anafiláticas/anafilactoides devido 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 penfigoide ou liquenoide, 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 anafilactoides causadas por veneno de insetos podem ser aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que esse efeito também possa ocorrer com outros alérgenos.

### **Trato digestivo e sistema hepático**

**Mais raras:** náuseas, elevação sérica das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina e icterícia colestática. **Raras:** secura da boca, glossite, reações inflamatórias da cavidade oral e do trato gastrintestinal, desconforto abdominal, 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).

### **Reações hematológicas**

**Raras:** redução leve (em casos isolados, graves) da contagem de hemácias, hemoglobina, leucócitos e plaquetas. Podem ocorrer agranulocitose, pancitopenia e 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 (vide “Interações medicamentosas” e “Advertências e precauções”). Em casos isolados, pode ocorrer desenvolvimento de anemia hemolítica.

### **Outras reações adversas**

**Mais raras:** 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. **Raras:** vasculites, mialgia, artralgia, febre e eosinofilia, assim como contagem elevada de anticorpos antinucleares. Em relação temporal com a administração de hidroclorotiazida, foi descrito o desenvolvimento de lúpus eritematoso. Durante o tratamento com hidroclorotiazida e, por consequência, com NAPRIX D<sup>®</sup>, poderá ocorrer aumento na concentração sanguínea 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 aumento nos níveis de colesterol e triglicérides.

## **SUPERDOSE**

**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), diurese repentina pode induzir retenção urinária aguda com distensão da bexiga.

**Tratamento:** realizar desintoxicação primária, por meio de lavagem gástrica, administrar adsorventes e sulfato de sódio (se possível, durante os primeiros 30 minutos). Nos casos de hipotensão, administrar agonistas do tipo  $\alpha_1$ -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.

## **ARMAZENAGEM**

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.  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS nº: 1.0033.0094

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 - SP

Indústria brasileira

[www.libbs.com.br](http://www.libbs.com.br)

Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

NAPR.D\_7\_732098