

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tamayra 5 mg/5 mg cápsulas

Tamayra 10 mg/5 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tamayra 5mg/5mg cápsulas: cada cápsula contém 5mg de ramipril e besilato de amlodipina equivalente a 5mg de amlodipina.

Tamayra 10mg/5mg cápsulas: cada cápsula contém 10mg de ramipril e besilato de amlodipina equivalente a 5mg de amlodipina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Tamayra 5 mg/5 mg cápsulas: cápsulas de gelatina tamanho 1 com cabeça cor-de-rosa opaca e corpo branco opaco. Conteúdo das cápsulas: pó branco ou quase branco.

Tamayra 10 mg/5 mg cápsulas: cápsulas de gelatina tamanho 1 com cabeça cor-de-rosa escura opaca e corpo branco opaco. Conteúdo das cápsulas: pó branco ou quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão em adultos.

A combinação de dose fixa é indicado para o tratamento da hipertensão como terapia de substituição em doentes adultos com tensão arterial adequadamente controlada com ramipril e amlodipina, administrados simultaneamente no mesmo nível de doses, mas como medicamentos separados.

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

Tamayra não deve ser utilizado para a iniciação do tratamento da hipertensão.

As doses de cada componente devem ser definidas individualmente conforme o perfil do doente e o controle da tensão arterial.

Caso seja necessário alterar a dose, o regime de posológico deve ser ajustado individualmente utilizando primeiramente os componentes individuais ramipril e amlodipina e, uma vez ajustados, pode passar-se para Tamayra.

A dose recomendada deste medicamento é uma cápsula por dia. A dose máxima é uma cápsula de 10 mg/10 mg por dia.

Este produto não é disponível na concentração de 10 mg/10 mg, mas pode ser acessível através de outros titulares da autorização de introdução no mercado.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Para obter a dose inicial ótima e a dose de manutenção em doentes com compromisso renal, os doentes devem ser titulados individualmente utilizando os componentes individuais amlodipina e ramipril. O ramipril é fracamente dialisável. O medicamento deve ser administrado algumas horas depois da hemodiálise.

A amlodipina não é dialisável. A amlodipina deve ser administrada muito atentamente em doentes sujeitos a diálise.

A monitorização da função renal e dos níveis séricos de potássio e sódio deve prosseguir durante a terapia com Tamayra. No caso disfunção renal, a administração de Tamayra deve ser suspensa e substituída por uma terapêutica com os componentes individuais adequadamente ajustados.

Doentes com compromisso hepático

A dose máxima é 2,5 mg ramipril por dia.

Não foram estabelecidas recomendações de dose amlodipina em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado; assim sendo, a seleção da dose deve ser cuidadosa e deve começar pela dose mais baixa do intervalo de doses (ver secções 4.4 e 5.2). A farmacocinética da amlodipina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave. Nos doentes com compromisso hepático grave, a amlodipina deve ser iniciada na dose mais baixa e titulada lentamente.

Este produto não é disponível na concentração de 2,5 mg, mas pode ser acessível através de outros titulares da autorização de introdução no mercado.

Doentes idosos

Em doentes idosos, recomenda-se uma dose inicial mais baixa e o aumento de dose deve ser cuidadosamente efetuado.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Tamayra em crianças não foram ainda estabelecidas.

Os dados disponíveis actualmente estão descritos na secções 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3, mas uma recomendação posológica não pode ser feita.

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade ao ramipril, à amlodipina, aos outros inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), aos derivados da di-hidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Relacionadas com o ramipril

- A administração simultânea de Tamayra com medicamentos que contêm aliscireno está contraindicada em doentes com diabetes mellitus ou com compromisso renal (taxa de filtração glomerular (TFG) <60ml/min/1.73 m² (ver secções 4.4 e 4.5).
- História de angioedema (hereditário, idiopático ou causado por um angioedema anterior adquirido no tratamento com inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores da angiotensina II.
- Tratamento extracorpórea que conduz a um contacto do sangue com superfícies de carga negativa (ver secção 4.5).
- Estenose bilateral das artérias renais ou estenose da artéria que irriga um único rim funcional.
- Segundo e terceiro trimestre da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Estados de hipertensão e hemodinâmica instáveis.
- No uso concomitante com sacubitril / valsartan, ramipril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril / valsartan (ver também secções 4.4 e 4.5).

Relacionadas com a amlodipina

- Hipotensão grave;
- Choque (incluindo choque cardiogénico);

- Obstrução à saída do fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo (por exemplo estenose aórtica de grau elevado);
- Insuficiência cardíaca com instabilidade hemodinâmica após enfarte agudo do miocárdio.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se alguma precaução em doentes tratados simultaneamente com diuréticos porque estes doentes podem ter uma depleção do volume dos líquidos orgânicos e/ou de sal. É necessária uma monitorização da função renal e dos níveis séricos de potássio.

Relacionadas com o ramipril

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Segundo os dados disponíveis, a administração simultânea de inibidores da ECA, de antagonistas dos receptores da angiotensina II ou de aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e redução da função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Por isso não se recomenda um duplo bloqueio do SRAA por meio da administração combinada de inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II ou aliscireno (ver secções 4.5 e 5.1).

Caso a terapia do duplo bloqueio seja absolutamente necessária, esta deve ser efectuada sob a supervisão de especialista e sob a frequente monitorização cuidadosa da função renal, dos electrólitos e da tensão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos receptores da angiotensina II não devem ser administrados de forma simultânea em doentes com nefropatia diabética.

Populações especiais

Gravidez: O tratamento com inibidores da ECA não deve ser iniciado durante a gravidez. Em doentes que planeiam engravidar a menos que a terapia continuada com inibidores da ECA seja considerada essencial, as doentes que planeiam engravidar devem ter o seu tratamento alterado para anti-hipertensores alternativos que possuam um perfil de segurança de utilização durante a gravidez estabelecido. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, se necessário, iniciada a terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Doentes com maior risco de hipotensão

Os doentes com uma atividade forte do sistema renina-angiotensina-aldosterona encontram-se em risco de diminuição aguda e pronunciada da pressão arterial e deterioração da função renal devido à inibição da ECA, especialmente quando lhes é administrado pela primeira vez um inibidor da ECA ou um diurético concomitante ou é efectuado um primeiro incremento de dose.

Poderá prever-se uma activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e é necessária vigilância médica, incluindo monitorização da tensão arterial, por exemplo em doentes com:

- hipertensão grave;
- insuficiência cardíaca congestiva descompensada;
- dimpedimento do enchimento ou esvaziamento do ventrículo esquerdo hemodinamicamente relevante (p. ex., estenose da válvula mitral ou aórtica);
- estenose unilateral da artéria renal com um segundo rim funcional;
- cirrose hepática e/ou ascite;
- submetidos a uma cirurgia extensa ou a uma anestesia com agentes que provoquem hipotensão.

Geralmente, é recomendável proceder à correção da desidratação, hipovolémia ou depleção salina antes de iniciar o tratamento (em doentes com insuficiência cardíaca, contudo, tais ações corretivas devem ser ponderadas cuidadosamente face ao risco de sobrecarga de volume).

- Insuficiência cardíaca reversível ou persistente após enfarte do miocárdio;
- Doentes com risco de isquemia cardíaca ou cerebral em caso de hipotensão aguda

A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial.

Doentes idosos

Ver a secção 4.2

Intervenções cirúrgicas

Recomenda-se, sempre que possível, que o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como é o caso do ramipril, seja descontinuado um dia antes da cirurgia.

Monitorização da função renal

A função renal deve ser avaliada antes e durante o tratamento e a dose ajustada especialmente durante as semanas iniciais do tratamento. É necessário efetuar uma monitorização particularmente cuidadosa em doentes com compromisso da função renal (ver secção 4.2). Existe um risco de diminuição da função renal, particularmente em doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou após um transplante renal.

Angioedema

Foi notificado angioedema em doentes tratados com inibidores da ECA incluindo o ramipril (ver secção 4.8). Em caso de angioedema o ramipril deve ser descontinuado.

A terapia de emergência deve ser instituída de imediato. O doente deve ser mantido em observação durante pelo menos 12 a 24 horas e ter alta médica após a resolução completa dos sintomas.

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com inibidores da ECA incluindo o ramipril (ver secção 4.8). Estes pacientes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos).

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril / valsartan é contraindicado devido ao aumento do risco de angioedema. O tratamento com sacubitril / valsartan não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de ramipril. O tratamento com ramipril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril / valsartan (ver secções 4.3 e 4.5).

O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (por exemplo, inchaço das vias respiratórias ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução ao iniciar o racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina num doente que já tome um inibidor da ECA.

Reações anafiláticas durante a dessensibilização

A probabilidade e gravidade das reações anafiláticas e anafilactóides ao veneno de insetos e outros alérgenos são incrementadas sob inibição da ECA. Deve considerar-se uma descontinuação temporária do ramipril antes de iniciar o processo de dessensibilização.

Potássio sérico

Foi observada hipercaliemia em alguns doentes tratados com inibidores da ECA incluindo o ramipril. Os doentes em risco de desenvolverem hipercaliemia incluem aqueles com compromisso da função renal, idade > 70 anos, diabetes mellitus não controlada, ou aqueles que utilizam sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio e outras substâncias ativas que aumentam a quantidade de potássio no plasma ou situações como a desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica. Os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia devido à inibição da libertação de aldosterona. O efeito não é geralmente significativo em doentes com função renal normal. No entanto, pode ocorrer hipercaliemia em doentes com insuficiência renal e/ou em doentes que tomem suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal), diuréticos poupadores de potássio, trimetoprim ou cotrimoxazol, também conhecidos por trimetoprim / sulfametoxazol e, especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos recetores da angiotensina. Em doentes tratados com inibidores da ECA, os diuréticos poupadores de potássio e os bloqueadores dos recetores da angiotensina devem ser usados com precaução, e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorizados (ver secção 4.5). Se a utilização concomitante dos agentes acima mencionados for considerada apropriada, recomenda-se a monitorização regular do potássio sérico (ver secção 4.5).

Neutropenia/agranulocitose

Casos de neutropenia/agranulocitose foram muito raramente observados, são notificados casos de depressão da medula óssea, como também de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização da contagem das células brancas sanguíneas de forma a permitir a deteção de uma possível leucopenia. É aconselhável uma monitorização mais frequente na fase inicial do tratamento e em doentes com compromisso da função renal, doentes com doença do colagénio concomitante (por exemplo lúpus eritematoso ou esclerodermia), e os que estejam a ser tratados com outros produtos medicinais que possam causar alterações no quadro sanguíneo (ver secções 4.5 e 4.8)

Diferenças étnicas

Os inibidores da ECA podem causar uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que aos não pertencentes a esta raça.

Como os outros inibidores da ECA, o ramipril pode ser menos eficaz na diminuição da tensão arterial em indivíduos de raça negra do que em doentes que não pertençam a esta raça, possivelmente devido a uma maior prevalência de hipertensão associada a um nível de renina baixo na população de raça negra.

Tosse

Foi notificada tosse relacionada com a utilização de inibidores da ECA. Caracteristicamente esta tosse é não produtiva, persistente e desaparece após a interrupção da terapêutica. A tosse induzida pelos inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Relacionadas com a amlodipina

A segurança e a eficácia da amlodipina em crises hipertensivas não foram ainda estabelecidas.

Populações especiais

Doentes com uma insuficiência cardíaca

Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução. Num estudo a longo prazo, controlado com placebo, em doentes com insuficiência cardíaca grave (classes III e IV da NYHA), a incidência notificada de edema pulmonar foi mais elevada no grupo tratado com amlodipina do que no grupo do placebo (ver secção 5.1). Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, porque podem aumentar o risco futuro de acontecimentos cardiovasculares e de mortalidade.

Utilização em pacientes com compromisso da função hepática

A semivida da amlodipina está prolongada e os valores da AUC estão mais elevados em doentes com compromisso da função hepática; não são estabelecidas recomendações posológicas. Por conseguinte, a amlodipina deve ser iniciada com a dose mais baixa do intervalo de doses, sendo necessário tomar precauções tanto no início do tratamento como também durante o aumento da dose. Em pacientes com insuficiência hepática grave pode ser necessária uma titulação lenta da dose e monitorização cuidadosa.

Doentes idosos

Em idosos, o aumento da dose deve ser efetuado com precaução (ver secções 4.2 e 5.2).

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Relacionadas com o ramipril

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) por meio da utilização combinada de inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II ou aliscireno, está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e a redução da função renal (incluindo insuficiência renal aguda), em comparação com a utilização de um agente único ativo no SRAA (ver as secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Associações contraindicadas

Medicamentos contendo aliscireno: a utilização concomitante está estritamente contraindicada em doentes com diabetes mellitus ou uma insuficiência renal moderada a grave $GFR < 60 \text{ml/min/1.73m}^2$ (ver a secção 4.3).

Os tratamentos extracorpóreos que conduzem a um contacto do sangue com superfícies de carga negativa, tais como a diálise ou a hemofiltração com certas membranas de alto débito (por exemplo as membranas de poliacrilonitrilo) e aférese de lipoproteína de baixa densidade com sulfato de dextrano, são contraindicadas devido ao risco de reações anafilatóides graves (ver secção 4.3). Caso um tal tratamento seja exigido, é necessário reflectir sobre a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou um agente antihipertensor de uma classe diferente.

Medicamentos que aumentam o risco de angioedema

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril / valsartan é contraindicado, uma vez que aumenta o risco de angioedema (ver secções 4.3 e 4.4).

O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver secção 4.4).

Precauções de utilização

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio
Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com ramipril. Os diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos do potássio sérico. Deve-se ter cuidado também quando o ramipril é coadministrado com outros agentes que aumentam o potássio sérico, como trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), pois sabe-se que o trimetoprim atua como um diurético poupador de potássio como o amilorida. Por isso, a associação de ramipril com os fármacos acima mencionados não é recomendada. Se a utilização concomitante for indicada, devem ser utilizados com precaução e monitorizar frequentemente o potássio sérico.

Ciclosporina

Pode ocorrer hipercaliemia durante a administração simultânea de inibidores da ECA com ciclosporina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

Heparina

Pode ocorrer hipercaliemia durante a administração simultânea de inibidores da ECA com heparina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

Agentes antihipertensor (por exemplo diuréticos) e outras substâncias que podem diminuir a tensão arterial (por exemplo nitratos, antidepressivos tricíclicos, anestésicos, consumo agudo de álcool, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tansulosina, terazosina).

Deve ser antecipado o risco de potenciação da hipertensão (ver secção 4.2 referente aos diuréticos).

Simpaticomiméticos vasopressores e outras substâncias (por exemplo isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina) que podem reduzir o efeito antihipertensor do ramipril.

Recomenda-se a monitorização da tensão arterial.

Alopurinol, imunossuppressores, corticosteroides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o número de células sanguíneas.

Existe uma maior probabilidade de reações hematológicas (ver secção 4.4).

Sais de lítio

A excreção de lítio pode ser diminuída pelos inibidores da ECA o que, por sua vez, pode aumentar a toxicidade do lítio. Os níveis séricos de lítio devem ser monitorizados.

Agentes antidiabéticos incluindo insulina

Podem ocorrer reações hipoglicémicas. Recomenda-se uma monitorização dos níveis de açúcar no sangue.

Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e ácido acetilsalicílico

Deve ser antecipada a redução do efeito anti-hipertensivo do ramipril. Para além disso o tratamento concomitante com os inibidores da ECA e AINEs pode exercer um risco aumentado da deterioração da função renal e aumento da caliemia.

Trimetoprim e em combinação de dose fixa de sulfametoxazol (cotrimoxazol)

Foi observado um aumento da incidência de hipercalemia em doentes a tomar inibidores da ECA e trimetoprim e sua combinação com sulfametoxazol em dose fixa (cotrimoxazol)

(mTOR) inibidores ou inibidores DPP -4

É possível um aumento do risco de angioedema em doentes a tomar medicação concomitante como os inibidores da mTOR (por exemplo tensirolimo, everolimo, sirolimo) ou vildagliptin. Devem tomar-se precauções ao iniciar a terapêutica.

Relacionadas com a amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

Inibidores do CYP3A4:

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores potentes ou moderados da CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamilo e diltiazem) podem dar origem a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A relevância clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada em doentes idosos. A monitorização clínica e o ajuste posológico poderão, ser necessários.

Existe um risco aumentado de hipotensão em doentes a receber claritromicina com amlodipina. É recomendada a observação cuidadosa dos doentes quando a amlodipina é administrada concomitantemente com claritromicina.

Indutores da CYP3A4:

Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a adequação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [*hypericum perforatum*]).

Dantroleno (perfusão):

Em animais, observaram-se fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, recomenda-se que a coadministração de antagonistas dos canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em pacientes suscetíveis a hipertermia maligna e no tratamento da hipertermia maligna.

Não se recomenda a administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja porque a biodisponibilidade pode aumentar em alguns doentes, resultando num aumento dos efeitos anti-hipertensivos.

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

O efeito de diminuição da tensão arterial da amlodipina contribui para os efeitos de diminuição da tensão arterial de outros medicamentos com propriedades anti-hipertensivas.

Em estudos clínicos de interação, a amlodipina não afetou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina, varfarina ou ciclosporina.

Sinvastatina

A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% da exposição à sinvastatina em comparação com a sinvastatina só. Em doentes que tomam amlodipina, a dose de sinvastatina tem de ser limitada a 20 mg por dia.

Tacrolimus

Existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimo quando administrado concomitantemente com amlodipina. A fim de evitar toxicidade por parte do tacrolimo, a administração de amlodipina num doente tratado com tacrolimo requer a monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolimo e o ajuste posológico deste medicamento quando apropriado.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Relacionada com o ramipril

A utilização dos inibidores da ECA é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez. (ver as secções 4.3 e 4.4).

A utilização dos inibidores da ECA não é recomendada durante o primeiro trimestre da gravidez (ver as secção 4.4).

As evidências epidemiológicas relativas ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não são conclusivas; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Caso a manutenção do tratamento com os inibidores da ECA seja considerada essencial, as doentes que planeiem engravidar devem ter a sua terapêutica alterada para um tratamento anti-hipertensivo alternativo que tenha um estabelecido perfil de segurança durante a gravidez. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a terapêutica com inibidor da ECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez é uma causa de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3). No caso da exposição ao inibidor da ECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães tinham tomado inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão, oligúria e hipercaliemia (ver secções 4.3 e 4.4).

Relacionada com a amlodipina

A segurança da amlodipina durante a gravidez em humanos não é estabelecida.

Os estudos em animais revelaram uma toxicidade reprodutiva quando usadas doses elevadas (ver secção 5.3).

A administração durante a gravidez recomenda-se apenas quando não existe uma outra alternativa segura e quando a doença em si acarreta um risco maior para a mãe e o feto.

Aleitamento

Relacionado com o ramipril

Devido ao fato de não existirem dados suficientes relativos à utilização de ramipril durante o aleitamento (ver secção 5.2), a administração de ramipril não é recomendada, sendo preferível a administração de tratamentos alternativos com um perfil de segurança melhor estabelecido durante o aleitamento, especialmente no caso de aleitamento de um recém-nascido ou de um bebé prematuro.

Relacionado com a amlodipina

A amlodipina é excretada no leite materno. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3%-7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina nos lactentes é desconhecido. A decisão de continuar/descontinuar o aleitamento ou de continuar/descontinuar o tratamento com a amlodipina deve ser feita tendo em consideração o benefício do aleitamento para a criança e o benefício do tratamento com amlodipina para a mãe.

Fertilidade

Em alguns pacientes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio, foram notificadas alterações bioquímicas reversíveis na secção da cabeça dos espermatozoides. Os dados clínicos são insuficientes quanto ao efeito potencial da amlodipina sobre a fertilidade. Num ensaio com ratos foram estabelecidos efeitos indesejáveis sobre a fertilidade do macho (ver secção 5.3).

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tamayra pode ter uma influência ligeira ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Alguns efeitos indesejáveis (por exemplo sintomas de hipotensão como tonturas, dores de cabeça, fadiga) podem alterar a capacidade do doente de reacção e concentração e por isso representa um risco em situações nas quais estas capacidades são muito importantes (por exemplo condução e utilização de máquinas).

Esta situação pode ocorrer especialmente no início do tratamento, ou quando se procede à alteração a partir de outras preparações. Recomenda-se precaução especialmente no início do tratamento.

4.8. Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do ramipril inclui tosse seca persistente e reacções devidas à ocorrência de hipotensão. As reacções indesejáveis graves incluem angioedema, hipercaliemia, compromisso da função renal ou hepática, pancreatite, reacções cutâneas graves e neutropenia/agranulocitose.

As reacções indesejáveis mais frequentes ocorridas durante o tratamento com a amlodipina são sonolência, tonturas, dores de cabeça, palpitações, rubor, dor abdominal, náusea, inchaços dos tornozelos, edema e fadiga.

A frequência das reacções indesejáveis é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados dispo níveis).

Tabela das reacções indesejáveis

As seguintes reacções indesejáveis medicamentosas foram notificadas durante o tratamento com ramipril e amlodipina administrados independentemente:

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Ramipril	Amlodipina
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Eosinofilia	
	Raros	Número de glóbulos brancos diminuído (incluindo neutropenia e agranulocitose),	

		número de glóbulos vermelhos diminuído, hemoglobina diminuída, número de plaquetas diminuído.	
	Muito raros		Leucopenia, Trombocitopenia
	Desconhecidos	Supressão da medula óssea, pancitopenia, anemia hemolítica	
Doenças do sistema imunitário	Muito raros		Reações alérgicas
	Desconhecidos	Reações anafáticas ou anafilactóides, aumento do anticorpo antinuclear	
Doenças do sistema endócrino	Desconhecido	Síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética (SSIHA)	
Doenças do metabolismo e nutrição	Frequentes	Aumento da concentração de potássio no sangue	
	Pouco frequentes	Anorexia, diminuído apetite	
	Muito raros		Hiperglicemia
	Desconhecidos	Diminuição do nível do sódio no sangue	
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Depressão, ansiedade, nervosismo, perturbação do sono, incluindo sonolência	Insomnia, alterações do humor (incluindo ansiedade), depressão
	Raros	Estado de confusão	Confusão
	Desconhecidos	Perturbação de concentração	
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleias, tonturas	Sonolência, tonturas, cefaleias (especialmente no início do tratamento)
	Pouco frequentes	Vertigem, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremores, disgeusia, síncope, hipoestesia, paraestesia
	Raros	Tremores, distúrbio no equilíbrio.	
	Muito raros		Hipertonia, neuropática periférica
	Desconhecidos	Isquémia cerebral, incluindo acidente vascular cerebral e acidente isquémico transitório, distúrbio psicomotor, sensação de ardor, parosmia	Afeção extrapiramidal
Afeções oculares	Frequentes		Perturbações visuais (incluindo diplopia)

	Pouco frequentes	Perturbações visuais, incluindo visão turva	
	Raros	Conjuntivite	
Afeções do ouvido e labirinto	Pouco frequentes		Acufenos
	Raros	Diminuição da audição, acufenos	
Cardiopatias	Frequentes		Palpitações
	Pouco frequentes	Isquémia do miocárdio incluindo angina de peito ou enfarte do miocárdio, taquicardia, arritmia, palpitações, edema periférico	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)
	Muito raras		Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão, ortostática, síncope	Rubores
	Pouco frequentes	Rubores	Hipotensão
	Raras	Estenose vascular, hipoperfusão, vasculite	
	Muito raras		Vasculite
	Desconhecidos	Fenómeno de Raynaud	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tosse irritativa não produtiva, bronquite, sinusite, dispneia	Dispneia
	Pouco frequentes	Broncospasmo incluindo agravamento da asma, congestão nasal	Tosse, rinite
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Inflamação gastrointestinal, alterações digestivas, desconforto abdominal, dispepsia, diarreia, náusea, vômitos.	Dor abdominal, náusea, dispepsia, alteração dos hábitos intestinais (incluindo diarreia e obstipação)
	Pouco frequentes	Pancreatite (foram notificados muito excepcionalmente casos de desfecho fatal com a utilização de inibidores da ECA), aumento das enzimas pancreáticas, angioedema do intestino delgado, dor abdominal superior incluindo gastrite, obstipação, boca seca	Vômitos, boca seca
	Raros	Glossite	
	Muito raros		Pancreatite, gastrite, hiperplasia das gengivas
	Deconhecidos	Estomatite aftosa	

Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Aumento das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina conjugada	
	Raros	Icterícia, compromisso colestático e hepatocelular	
	Muito raros		Hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas*.
	Desconhecidos	Insuficiência hepática aguda, hepatite colestática ou citolítica (o desfecho fatal é muito excepcional)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea, em particular maculopapular	
	Pouco frequentes	Angioedema: a obstrução das vias aéreas decorrente de angioedema pode muito excepcionalmente ter um desfecho fatal; prurido, hiperhidrose	Alopécia, púrpura, alteração da pigmentação cutânea, hiperhidrose, prurido, erupção cutânea, exantema
	Raras	Dermatite exfoliativa, urticária, onicólise	
	Muito raras	Reação de fotosensibilidade	Angioedema, eritema multiforme, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidade
	Desconhecidos	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pênfigo, psoríase agravada, dermatite psoriasiforme, exantema ou enantema pengifóide ou liquenóide, alopecia.	Necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conectivo	Frequentes	Espasmos musculares, mialgia	Inchaço dos tornozelos, espasmo muscular
	Pouco frequentes	Artralgia	Artralgia, mialgia, dor dorsolombar
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Compromisso da função renal incluindo insuficiência renal aguda, poliúria, agravamento de uma proteinúria préexistente, aumento	Perturbações da micção, micção noturna, aumento da frequência urinária

		da ureia no sangue, aumento da creatinina sanguínea	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Impotência erétil temporária, diminuição da libido	Impotência, ginecomastia
	Desconhecidos	Ginecomastia	
Perturbações gerais e alteração no local de administração	Muito frequentes		Edema
	Frequentes	Dor no peito, fadiga	Astenia, fadiga
	Pouco frequentes	Febre	Dor no peito, astenia, dor, mal-estar
	Raros	Astenia	
Exames	Pouco frequentes		Aumento de peso, diminuição de peso

* - mais frequentemente em relação à colestase

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9. Sobredosagem

Relacionados com ramipril

Sintomas

Os sintomas associados à sobredosagem com os inibidores de ECA podem incluir vasodilatação periférica excessiva (com hipotensão marcada, choque), bradicardia, alterações electrolíticas e insuficiência renal. O doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Tratamento

As medidas sugeridas incluem uma desintoxicação primária (lavagem gástrica, administração de adsorventes) e medidas para restabelecer a estabilidade hemodinâmica, incluindo a administração de um agonista alfa 1 adrenérgico ou de angiotensina II (angiotensinamida). O ramiprilato, o metabolito ativo do ramipril, tem uma taxa baixa de remoção da circulação sistemática através de hemodiálise.

Relacionados com a amlodipina

Em seres humanos, a experiência com sobredosagem intencional de amlodipina é limitada.

Sintomas

Os dados disponíveis sugerem que a sobredosagem pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e, possivelmente, em taquicardia reflexa. Tem sido relatada hipotensão clinicamente significativa e possivelmente prolongada até choque, incluindo um desfecho fatal. Foi reportado com frequência rara edema pulmonar não cardiogénico como consequência de sobredosagem com amlodipina, que se pode manifestar com início retardado (24-48 horas após a ingestão) e requer suporte ventilatório. Medidas de reanimação precoces (incluindo sobrecarga de volume) podem ser fatores fundamentais para a manutenção da perfusão e do débito cardíaco.

Tratamento

Uma hipotensão clinicamente significativa resultante de uma sobredosagem de amlodipina exige suporte cardiovascular activo, incluindo a monitorização frequente das funções cardíaca e respiratória, a elevação dos braços e pernas e a monitorização do volume dos fluidos circulantes e da diurese. Pode ser útil um vasoconstritor para restabelecer o tónus vascular e a tensão arterial, desde que não haja qualquer contraindicação para a sua utilização. A administração intravenosa de gluconato de cálcio pode ser benéfico para reverter os efeitos do bloqueio dos canais do cálcio.

A lavagem gástrica também pode ser útil em alguns casos. Em voluntários saudáveis, a utilização de carvão activado até 2 horas após a administração de 10 mg de amlodipina demonstrou reduzir a taxa de absorção da amlodipina. Uma vez que a ligação da amlodipina às proteínas plasmáticas é elevada, é provável que a diálise tenha um efeito reduzido em caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da enzima de conversão da angiotensina, bloqueador dos canais do cálcio, código ATC: CO9 BB07

Ramipril

Mecanismo de acção

O ramiprilato, o metabolito activo do pró-fármaco ramipril, inibe a enzima dipeptidilcarboxipeptidase I (sinónimos: enzima de conversão da angiotensina, quininase II). Esta enzima catalisa a conversão no plasma e tecidos da angiotensina I na substância vasoconstritora activa angiotensina II, bem como a degradação do vasodilatador activo bradicinina. A redução da formação da angiotensina II e a inibição da decomposição da bradicinina provoca vasodilatação.

Como a angiotensina II também estimula a libertação de aldosterona, o ramiprilato origina uma redução da secreção de aldosterona. A resposta média à monoterapia com inibidores da ECA foi mais baixa nos doentes hipertensos de raça negra (Afro-caribenhos, geralmente uma população hipertensa com níveis baixos de renina) comparativamente com os doentes que não são de raça negra.

Efeitos farmacodinâmicos

Propriedades anti-hipertensivas:

A administração de ramipril provoca uma diminuição acentuada da resistência arterial periférica. Na maioria dos casos, não ocorrem alterações significativas no fluxo plasmático renal e na taxa de filtração glomerular. A administração de ramipril a doentes hipertensos provoca uma redução da tensão arterial quer de pé quer na posição supina, sem aumento compensatório da frequência cardíaca. Na maioria dos doentes o efeito anti-hipertensor torna-se evidente 1 a 2 horas após a administração de uma dose única por via oral. O pico do efeito observa-se 3 a 6 horas após a ingestão de uma dose única, por via oral, mantendo-se normalmente durante pelo menos 24 horas.

Durante o tratamento continuado com ramipril o efeito anti-hipertensor máximo é atingido normalmente após 3 a 4 semanas. Foi demonstrado que o efeito anti-hipertensivo se mantém no tratamento a longo prazo por 2 anos.

Uma interrupção súbita da administração de ramipril não provoca um aumento compensatório rápido e excessivo na tensão arterial.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção cardiovascular

Foi efetuado um estudo preventivo controlado por placebo (o estudo HOPE), no qual o ramipril foi adicionado à terapêutica padrão em mais de 9.200 doentes. Foram incluídos neste estudo os doentes com risco aumentado de doença cardiovascular subsequente quer a doença cardiovascular aterosclerótica (historial de doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral ou doença vascular periférica), quer a diabetes mellitus associada a pelo menos um factor de risco adicional (microalbuminúria documentada, hipertensão, aumento do nível do colesterol total, nível baixo das lipoproteína de alta densidade ou tabagismo).

O estudo demonstrou que o ramipril diminui de forma estatisticamente significativa a incidência de enfarte do miocárdio, morte associada a causas cardiovasculares e acidente vascular cerebral, isolados e combinados (acontecimentos primários combinados).

Tabela 1 Resultados principais do estudo HOPE				
	Ramipril %	Placebo %	Risco relativo (intervalo de confiança 95%)	Valor - p
Todos os doentes	n=4,645	N=4,652		
Acontecimentos primários combinados.	14.0	17.8	0.78 (0.70-0.86)	<0,001
Enfarte do miocárdio	9,9	12,3	0.80 (0.70-0.90)	<0,001
Morte cardiovascular	6.1	8.1	0,74 (0.64-0.87)	<0,001
Acidente vascular cerebral	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	<0,001
Objetivos secundários				
Morte associada a qualquer causa	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
Necessidade de revascularização	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
Hospitalização devido a angina instável	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
Hospitalização devido a insuficiência cardíaca	3.2	3.5	0.88 (0.70-1.10)	0.25
Complicações associadas a diabetes	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

O estudo MICRO – HOPE (trata-se de um subestudo pré-definido a partir do estudo HOPE, investigou o efeito da adição de 10 mg de ramipril ao regime médico a decorrer versus o placebo em 3.577 doentes com pelo menos ≥ 55 anos de idade, com uma maioria sofrendo de diabetes tipo 2 (e pelo menos um outro factor de risco cardiovascular), com uma tensão arterial normal ou hipertensos. A análise primária demonstrou que 117 (6,5%) dos participantes a ramipril e 149 (8,4%) dos participantes a placebo desenvolveram nefropatia declarada, o que corresponde a um RRR 24%, 95% CI [3-40], $p=0,027$.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Dois grandes estudos randomizados e controlados - ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) - têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão efetora. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno do que no grupo tratado com placebo.

População pediátrica

Num estudo clínico randomizado, duplamente cego, controlado por placebo envolvendo 244 doentes pediátricos com hipertensão (73% de hipertensão primária), com idades entre os 6 e 16 anos, os doentes receberam doses baixas, médias e elevadas de ramipril, de modo a atingir as concentrações do ramipril na plasma correspondentes ao intervalo de doses em doentes adultos de 1,25 mg, 5 mg e 20 mg, tendo como base do peso corporal. No fim de 4 semanas a utilização do ramipril não dava efeitos no objetivo final relativo à redução da tensão arterial sistólica, mas baixou, em dose mais elevada a tensão arterial diastólica. Em crianças com hipertensão confirmada, a utilização de doses médias e altas de ramipril demonstra uma redução significativa da tensão arterial diastólica e sistólica. Este efeito não se verificou nas 4 semanas de titulação de dose, num estudo randomizado, duplamente cego de interrupção do tratamento realizado em 218 doentes pediátricos com idade entre 6-16 anos (75% hipertensão primária), onde quer a tensão arterial diastólica como a sistólica demonstraram uma recuperação ligeira, mas não estatisticamente significativa de retorno aos valores basais, em todos os três níveis de doses testadas com base no peso, dose baixa (0,625 mg - 2,5 mg), dose média (2,5 mg - 10 mg) ou a dose elevada (5 mg - 20 mg) de ramipril. O ramipril não apresentou uma resposta linear de dose na população pediátrica estudada.

Amlodipina

Mecanismo da ação

A amlodipina é um inibidor do influxo dos iões cálcio do grupo di-hidropiridina (bloqueador dos canais lentos de cálcio ou antagonista dos iões cálcio) e inibe o influxo transmembranar de iões cálcio no músculo cardíaco e músculo liso vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina resulta de um efeito relaxante direto sobre o músculo liso vascular. O mecanismo exato através do qual a amlodipina alivia a angina não foi totalmente estabelecido mas a amlodipina reduz a carga isquémica total através das duas ações seguintes:

- 1) A amlodipina dilata as arteríolas periféricas, reduzindo, desse modo, a resistência periférica total (pós-carga) contra a qual o coração trabalha. Dado que a frequência cardíaca permanece estável, esta redução da carga cardíaca reduz o consumo de energia e os requisitos de oxigênio do miocárdio.
- 2) Provavelmente, o mecanismo de ação da amlodipina envolve a dilatação das principais artérias coronárias e arteríolas coronárias, tanto em regiões normais como isquêmicas. Esta dilatação aumenta o abastecimento de oxigênio ao miocárdio em doentes com espasmo arterial coronário (angina de Prinzmetal ou variante).

Em doentes com hipertensão, a administração de uma dose diária proporciona uma redução clinicamente significativa da tensão arterial, tanto em posição horizontal como vertical, ao longo do intervalo de 24 horas. Devido ao início lento da ação, a hipotensão aguda não constitui uma característica da administração de amlodipina.

A amlodipina não foi associada a quaisquer efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos e é adequada para utilização em doentes com asma, diabetes e gota.

Utilização em doentes com insuficiência cardíaca

Num estudo clínico de longo prazo, controlado por placebo (PRAISE-2) com amlodipina, em doentes com insuficiência cardíaca de Classe III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou resultados objetivos sugestivos de doença isquémica, a tomar doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, a amlodipina não teve qualquer efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a utilização da amlodipina foi associada ao aumento de notificações de edema pulmonar.

Estudo clínico para prevenção de um ataque cardíaco (ALLHAT)

Um estudo randomizado, duplamente cego, sobre morbidade e mortalidade chamado ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) foi realizado para comparar terapêuticas farmacológicas mais recentes: amlodipina 2,5 - 10 mg/dia (bloqueador dos canais de cálcio) ou lisinopril 10 - 40 mg/dia (inibidor da ECA) como terapêuticas de primeira linha relativamente ao diurético tiazídico clorotalidona 12,5 - 25 mg/dia na hipertensão ligeira a moderada. Um total de 33 357 doentes hipertensos, com idade igual ou superior a 55 anos, foram randomizados e seguidos durante uma média de 4,9 anos. Os doentes apresentavam pelo menos um fator de risco adicional de DCC, incluindo enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral anteriores (> 6 meses antes da entrada no estudo) ou comprovativo de outra doença cardiovascular (global 51,5 %), diabetes tipo 2 (36,1 %), Colesterol HDL <35 mg/dl (11,6 %), hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiografia (20,9 %), consumo atual de tabaco (21,9 %). O critério de avaliação primário foi uma combinação de DCC fatal ou enfarte do miocárdio não fatal. Não se verificou qualquer diferença significativa no critério de avaliação primário entre a terapêutica com amlodipina e a terapêutica com a amlodipina e clorotalidona: Risco Relativo de 0,98, IC de 95 % [0,90 - 1,07], $p = 0,65$. De entre os critérios de avaliação secundários, a incidência de insuficiência cardíaca (componente da composição de um critério de avaliação cardiovascular) foi significativamente mais elevada no grupo da amlodipina comparativamente ao grupo da clorotalidona (10,2 % contra 7,7 %, Risco Relativo de 1,38, IC de 95 % [1,25 - 1,52], $p < 0,001$). Contudo, não se verificou qualquer diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica com amlodipina e a terapêutica com clorotalidona. Risco Relativo de 0,96, IC de 95 % [0,89 - 1,02], $p = 0,20$.

População pediátrica (com idade igual ou superior a 6 anos)

Num estudo envolvendo 268 crianças, com idades compreendidas entre 6 - 17 anos, com hipertensão predominantemente secundária, a comparação entre uma dose de 2,5 mg e uma dose de 5,0 mg de amlodipina e o placebo indicou que ambas as doses reduziam significativamente mais a tensão arterial sistólica do que o placebo. A diferença entre as duas doses não foi estatisticamente significativa. Os efeitos de longo prazo da amlodipina sobre o crescimento, puberdade e desenvolvimento geral não foram estudados. A eficácia de longo prazo da amlodipina no tratamento na infância para reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular na idade adulta também não foi estabelecida.

A Agência Europeia de Medicamentos libera da obrigação de se apresentarem os resultados dos estudos com Tamayra em todos os subgrupos da população pediátrica para a indicação autorizada (para mais informações sobre o uso pediátrico ver secção 4.2).

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Relacionados com ramipril

Absorção

O ramipril é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal após administração oral; as concentrações plasmáticas máximas são atingidas 1 hora após a administração oral. Tendo como base a recuperação na urina, a extensão da absorção é de pelo menos 56% e não é influenciada significativamente pela presença de comida no trato gastrointestinal. A biodisponibilidade do metabolito ativo ramiprilato após a administração oral de 2,5 mg e 5 mg de ramipril é de 45%. A concentração plasmática máxima do ramiprilato, o único metabolito ativo do ramipril é atingida 2 a 4 horas após a administração oral de ramipril.

As concentrações plasmáticas de equilíbrio máximas do ramiprilato após uma toma única diária das doses habituais de ramipril são alcançadas aproximadamente ao quarto dia de tratamento.

Distribuição

A ligação do ramipril às proteínas plasmáticas é de cerca de 73% e a do ramiprilato é de cerca de 56%.

Metabolismo

O ramipril é metabolizado quase na sua totalidade em ramiprilato, em éster dicetopiperazina, em ácido dicetopiperazina, e em glucuronidos de ramipril e ramiprilato.

Eliminação

A excreção de metabolitos é maioritariamente efetuada por via renal. As concentrações plasmáticas do ramiprilato diminuem de forma polifásica. Devido à sua forte ligação saturável à ECA e à dissociação lenta desta enzima, o ramiprilato apresenta uma fase de eliminação terminal prolongada em concentrações plasmáticas muito baixas.

Após a administração de múltiplas doses únicas diárias de ramipril, a semivida efetiva do ramiprilato foi de 13-17 horas para as doses de 5-10 mg e para as doses mais baixas de 1,25 mg-2.5 mg um período mais prolongado. Esta diferença está relacionada com a capacidade de saturação da enzima através da ligação ao ramiprilato.

Uma dose oral única de ramipril produziu um nível indetetável de ramipril e dos seus metabolitos no leite materno. No entanto, desconhece-se o efeito da administração de doses múltiplas.

Doentes com compromisso da função renal

Em doentes com compromisso da função renal, a excreção renal do ramiprilato sofre uma redução. A depuração renal do ramiprilato relaciona-se proporcionalmente com a depuração da creatinina. Isto provoca um aumento da concentração plasmática do ramiprilato, que diminui mais lentamente comparativamente com doentes com uma função renal normal (ver secção 4.2).

Doentes com afeção hepática

Em doentes com compromisso da função hepática, o metabolismo do ramipril em ramiprilato foi retardado devido à atividade reduzida das estearases hepáticas, e os níveis plasmáticos de ramipril nestes doentes estavam aumentados. No entanto, a concentração plasmática máxima do ramiprilato nestes doentes, não é diferente da observada em indivíduos com função hepática normal (ver secção 4.2).

Aleitamento

Uma dose oral única de 10 mg de ramipril produziu um nível indetetável de ramipril no leite materno. No entanto, desconhece-se o efeito da administração de doses múltiplas.

População pediátrica

O perfil farmacocinético do ramipril foi estudado em 30 doentes pediátricos hipertensivos, com idades entre os 2 - 16 anos e de um peso corporal de > 10 kg. Após doses de 0,05 a 0,2 mg/Kg, o ramipril foi rapidamente e extensivamente metabolizado a ramiprilato. O pico de concentração plasmática do ramiprilato ocorreu em 2-3 horas.

A depuração do ramiprilato está altamente correlacionada com o log do peso corporal ($p < 0,01$) bem como com a dose ($p < 0,001$). A depuração e o volume de distribuição aumentam com o aumento da idade da criança para cada grupo de doses. A dose de 0,05 mg/Kg em crianças, alcançou níveis de exposição comparáveis aos dos adultos tratados com ramipril 5 mg. A dose de 0,2 mg/Kg em crianças resultou em níveis de exposição superiores às doses máximas recomendadas de 10 mg por dia em adultos.

Relacionados com a amlodipina

Absorção, distribuição, ligação às proteínas plasmáticas: Após administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com níveis plasmáticos máximos observados 6 - 12 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta foi calculada como estando entre 64 e 80 %. O volume de distribuição é de aproximadamente 2 l/kg. Os estudos *in vitro* demonstraram que aproximadamente 97,5 % da amlodipina circulante se encontra ligada às proteínas plasmáticas. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

Biotransformação/eliminação

A semivida plasmática terminal é cerca de 35 - 50 horas e é consistente com a posologia de uma vez por dia. A amlodipina é extensivamente metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos com 10 % do composto original e 60 % dos metabolitos excretados na urina.

Utilização no compromisso hepático

Os dados disponíveis sobre a administração de amlodipina a doentes com compromisso hepático são muito limitados. Os doentes com compromisso hepático apresentam diminuição da depuração de amlodipina, o que resulta numa semivida mais prolongada e num aumento da AUC de aproximadamente 40 - 60 %.

Utilização em doentes idosos

O tempo necessário para atingir as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em idosos e em indivíduos mais jovens. Em doentes idosos, a depuração da amlodipina tende a diminuir, o que provoca aumentos da AUC e da semivida de eliminação. Os aumentos da AUC e da semivida de eliminação em doentes com insuficiência cardíaca congestiva foram os esperados para o estudado grupo etário de doentes.

População pediátrica

Um estudo farmacocinético populacional foi realizado em 74 crianças hipertensas com idades entre 1 e 17 anos (com 34 doentes com idades entre 6 a 12 anos e 28 doentes com idades entre 13 a 17 anos) a tomar amlodipina entre 1,25 e 20 mg administrados uma ou duas vezes por dia. Em crianças com idades entre 6 e 12 anos e em adolescentes com idades entre 13 e 17 anos, a depuração oral típica (CL/F) foi de 22,5 e de 27,4 l/h, respectivamente, em indivíduos do sexo masculino e de 16,4 e 21,3 l/h em indivíduos do sexo feminino.

Foi observada uma elevada variabilidade na exposição entre os indivíduos. Os dados notificados em crianças com idade inferior a 6 anos são limitados.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Relacionados com ramipril

A administração oral de ramipril não mostrou indicações de toxicidade aguda em roedores e cães. Foram efetuados estudos envolvendo a administração oral crónica em ratos, cães e macacos. Detetaram-se indicações de desvios ao nível dos eletrólitos plasmáticos e do hemograma em 3 espécies.

Observou-se um alargamento pronunciado do sistema justoglomerular em ratos e macacos, indicadores da atividade farmacodinâmica do ramipril, a partir de doses diárias de 250 mg/kg/d. Os

ratos, cães e macacos toleraram doses diárias de 2, 2,5 e 8 mg/kg/d respetivamente sem efeitos nefastos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva efetuados no rato, coelho e macaco não evidenciaram qualquer propriedade teratogénica.

Não se observou diminuição da fertilidade tanto nos ratos macho como fêmea.

A administração de ramipril a ratos fêmea durante os períodos fetal e de lactação produziu danos renais irreversíveis (dilatação da pélvis renal) nas crias quando administrado em doses iguais ou superiores a 50 mg/kg/peso corporal.

Os testes de mutagenicidade extensos utilizando vários sistemas de teste não forneceram qualquer indicação de que o ramipril possua propriedades mutagénicas ou genotóxicas.

Foram observados danos renais irreversíveis em ratos muito jovens quando administrado uma única dose de ramipril.

Relacionadas com a amlodipina

Toxicologia reprodutiva

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos demonstraram atraso na data do parto, prolongamento da duração do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias, para doses 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para o ser humano baseadas em mg/kg.

Compromisso da fertilidade

Não se verificou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados com amlodipina (do sexo masculino durante 64 dias e do sexo feminino durante 14 dias antes do acasalamento) para doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para o ser humano de 10 mg numa base de mg/m²). Em outro estudo com ratos, no qual ratos do sexo masculino foram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana baseada em mg/kg, verificou-se diminuição dos níveis plasmáticos de hormona foliculoestimulante e de testosterona, bem como diminuições na densidade de esperma e no número de espermátídios maduros e células de Sertoli.

Carcinogenicidade, mutagenicidade

Não foram notificados dados de carcinogenicidade em ratos e ratinhos tratados com amlodipina no regime de dois anos, em concentrações calculadas para proporcionar níveis posológicos diários de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à dose clínica máxima recomendada, e para ratos, duas vezes* a dose clínica máxima recomendada, de 10 mg numa base de mg/m²) ficou próxima da dose máxima tolerada para ratinhos mas não para ratos.

Estudos de mutagenicidade não revelaram quaisquer efeitos relacionados com o fármaco quer ao nível do cromossoma quer ao nível do gene.

* Baseado num doente com peso de 50 kg

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo das cápsulas:

Celulose microcristalina

Hidrogenofosfato de cálcio anidro

Amido do milho pré-gelatinizado

Carboximetilamido sódico (Tipo A)

Fumarato sódico de estearilo

Corpo da cápsula (5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Dióxido de titânio (E171)

Gelatina

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

6.3. Prazo de validade

3 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Este produto não exige condições de temperatura especiais para conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PA/alumínio/PVC/alumínio.
Embalagens de 14, 28 ou 30 cápsulas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse,
60528 Frankfurt am Main, Alemanha
Tel: +49 69 66554 162
e-mail: info@swyssi.com

8. NÚMERO (S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5 mg/5 mg: 5720701 (28 unidades); 5720719 (30 unidades)
10 mg/5 mg: 5720669 (28 unidades); 5720677 (30 unidades)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12.09.2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Junho, 2022