

**Anexo I**  
**Lita de medicamentos e apresentações**

<b>Estado-membro da UE/EEE</b>	<b>Candidato</b>	<b>Nome (de fantasia)</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Chéquia	Adamed Pharma S.A. ul. Mariana Adamkiewiczza 6A 05-152 Pieńków/Czosnów Polónia	RALBIOR	2,5 mg/1,25 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 2,5 mg/2,5 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 5 mg/2,5 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 5 mg/5 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 10 mg/5 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 10 mg/10 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol)	Cápsula dura	Via oral
Polónia	Adamed Pharma S.A. ul. Mariana Adamkiewiczza 6A 05-152 Pieńków/Czosnów Polónia	RAMBIS	2,5 mg/1,25 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 2,5 mg/2,5 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 5 mg/2,5 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 5 mg/5 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 10 mg/5 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 10 mg/10 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol)	Cápsula dura	Via oral

<b>Estado-membro da UE/EEE</b>	<b>Candidato</b>	<b>Nome (de fantasia)</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
República Eslovaca	Adamed Pharma S.A. ul. Mariana Adamkiewicza 6A 05-152 Pieńków/Czosnów Polónia	RALBIOR 2,5 mg/1,25 mg tvrdé kapsuly; RALBIOR 5 mg/2,5mg tvrdé kapsuly RALBIOR 5 mg/2,5 mg tvrdé kapsuly; RALBIOR 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly; RALBIOR 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly; RALBIOR 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly	2,5 mg/1,25 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 2,5 mg/2,5 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 5 mg/2,5 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 5 mg/5 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 10 mg/5 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol) 10 mg/10 mg (ramipril/fumarato de bisoprolol)	Cápsula dura	Via oral

**Anexo II**  
**Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

Este procedimento diz respeito a um pedido apresentado de acordo com o artigo 10-B da Diretiva 2001/83/CE (associação fixa).

O Rambis e nomes associados é uma cápsula dura que contém ramipril e fumarato de bisoprolol nas dosagens de 2,5 mg + 1,25 mg; 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg e 10 mg + 10 mg, respetivamente.

O ramiprilato, o metabolito ativo do profármaco ramipril, inibe a enzima dipeptidil carboxipeptidase I (sinónimos: enzima de conversão da angiotensina; cininase II). No plasma e nos tecidos, esta enzima catalisa a conversão da angiotensina I para a substância vasoconstritora ativa angiotensina II, bem como a degradação da bradicinina vasodilatadora ativa. A redução da formação de angiotensina II e a inibição da degradação da bradicinina levam à vasodilatação. Uma vez que a angiotensina II também estimula a libertação de aldosterona, o ramiprilato causa uma redução da secreção de aldosterona.

O bisoprolol é um agente bloqueador seletivo dos recetores adrenérgicos beta-1, desprovido de atividade estimulante intrínseca e de atividade relevante estabilizadora da membrana. Demonstra ter apenas uma afinidade muito reduzida para os recetores beta-2 da musculatura lisa dos brônquios e vasos, bem como para os recetores beta-2 envolvidos na regulação metabólica. Por conseguinte, de um modo geral, não é de esperar que o bisoprolol influencie a resistência das vias respiratórias ou os efeitos metabólicos mediados pelos recetores beta-2. A sua seletividade para os beta-1 transcende a janela terapêutica.

No início da consulta pelo CHMP, foi proposta a indicação do Rambis e nomes associados para:

- 0,5 mg + 1,25 mg:

*Terapêutica de substituição na síndrome coronária crónica (em doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio e/ou revascularização) e/ou insuficiência cardíaca crónica com função ventricular esquerda sistólica reduzida em doentes adultos adequadamente controlados com ramipril e bisoprolol administrados concomitantemente ao mesmo nível de dose.*

- 1,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg:

*Terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão, hipertensão com síndrome coronária crónica coexistente (em doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio e/ou revascularização) e/ou insuficiência cardíaca crónica com função ventricular esquerda sistólica reduzida em doentes adultos adequadamente controlados com ramipril e bisoprolol administrados concomitantemente ao mesmo nível de dose.*

No entanto, conforme discutido adiante, estas indicações não estão totalmente em conformidade com os medicamentos monocomponentes autorizados Tritace e Concor, uma vez que a «síndrome coronária crónica» não se reflete na redação da indicação para os medicamentos monocomponentes.

A Norma orientadora relativa ao desenvolvimento clínico de medicamentos de associação fixa (EMA/CHMP/158268/2017, a seguir designada por «Norma orientadora de medicamentos de associação fixa») prevê que para um cenário de substituição (em que o medicamento de associação fixa se destina a ser utilizado em doentes que já estão estabilizados com doses ideais da associação das mesmas substâncias ativas, mas administradas separadamente, tomadas no mesmo intervalo de dose e tempo), são aplicáveis os seguintes requisitos:

1. Justificação da fundamentação farmacológica e médica para a associação (incluindo documentação do uso clínico de medicamentos relevantes em associação, através de estudos clínicos ou da literatura publicada, ou uma combinação de ambos).

2. Estabelecimento da base de evidências para:

- a. contribuição relevante de todas as substâncias ativas para o efeito terapêutico pretendido (eficácia e/ou segurança);
- b. relação benefício-risco positiva em todas as associações de dose e dosagem disponíveis na indicação visada.

As orientações terapêuticas devem ser consideradas na identificação da população que necessita do medicamento de associação fixa. A base de evidências disponível e as indicações das monoterapias determinarão a indicação terapêutica visada.

3. Demonstração de que os dados apresentados são relevantes para o medicamento de associação fixa para o qual é apresentado o pedido (incluindo demonstração de um comportamento farmacocinético semelhante, geralmente através da demonstração da bioequivalência, de modo a fazer a ponte entre os dados obtidos com o uso combinado de medicamentos com substâncias ativas individuais e o uso do medicamento de associação fixa).

O requerente apresentou os seguintes dados, com base nos quais os critérios 1 e 3 da Norma orientadora de medicamentos de associação fixa acima foram considerados cumpridos:

- Demonstração da ausência de interações do tipo medicamento-medicamento.
- Recomendações de utilização em associação das orientações terapêuticas atuais.
- Dados de prescrição conjunta que documentam a utilização concomitante provenientes da Polónia, Itália e Alemanha.
- Demonstração de farmacocinética semelhante (estudo de bioequivalência (BE)) do medicamento de associação fixa versus as suas substâncias ativas individuais tomadas simultaneamente.

O requerente também apresentou a seguinte literatura e dados clínicos para sustentar o critério 2, que foi considerado suficiente pelo EMR (PL), mas não pelo EMI (CZ):

- Estudos publicados que demonstram a eficácia/segurança de ambos os monocomponentes em monoterapia ou sobre a eficácia/segurança de outras associações das substâncias ativas das mesmas classes, ou seja, bloqueadores beta e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA).
- Estudo observacional sem intervenção (NT-RAM-BIS-01-19/02) realizado pelo requerente.
- Meta-análise (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) de seis estudos observacionais sem intervenção realizados pelo requerente.

### **Resumo da avaliação científica pelo CHMP**

Este procedimento de consulta nos termos do artigo 29.º, n.º 4, diz respeito a um pedido de associação de dose fixa (ADF) para Rambis (ramipril/bisoprolol 2,5 mg/1,25 mg; 2,5 mg/2,5 mg; 5 mg/2,5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg) cápsula dura e nomes associados, aplicado de acordo com o artigo 10-B da Diretiva 2001/83/CE no âmbito do procedimento descentralizado.

Ramipril/bisoprolol 2,5 mg/1,25 mg; 2,5 mg/2,5 mg; 5 mg/2,5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg foi aprovado com base no mesmo dossiê em pedidos paralelos.

De acordo com a Norma orientadora de medicamentos de associação fixa, a documentação da utilização clínica de medicamentos relevantes em associação deve ser fornecida através de estudos clínicos ou da literatura publicada, ou de uma combinação de ambos. Estes dados devem sustentar a fundamentação para o uso combinado das substâncias ativas; no entanto, as evidências de uso combinado apenas não seriam suficientes para estabelecer o benefício/risco positivo da associação.

A associação de dose fixa proposta destina-se a terapêutica de substituição. Neste cenário, o medicamento de associação fixa destina-se a ser utilizado em doentes que já estão estabilizados com doses ideais da associação das mesmas substâncias ativas, mas administradas separadamente, tomadas no mesmo intervalo de dose e tempo. Os doentes irão descontinuar a toma dos medicamentos que contêm a substância ativa única e iniciar a terapêutica com o medicamento de associação fixa. Para tal, as questões levantadas no procedimento de consulta, que dizem respeito a 1) fundamentar melhor que cada substância contribui de forma relevante para o efeito terapêutico pretendido (eficácia/segurança) e 2) que a relação benefício-risco da associação é positiva para a associação na indicação-alvo, em conformidade com a Norma orientadora sobre o desenvolvimento clínico de medicamentos de associação fixa (EMA/CHMP/158268/2017), devem ser justificadas.

Globalmente, a utilização concomitante de ramipril e bisoprolol nas indicações propostas é considerada bem justificada do ponto de vista farmacológico e médico. A seleção das dosagens do medicamento de associação de dose fixa proposto está em consonância com as dosagens aprovadas de ambos os monocomponentes.

Além disso, a evidência de segurança (além da justificação do fundamento farmacológico e médico para a associação) é ainda suportada pelos dados de prescrição combinada disponíveis obtidos em Itália, Polónia e Alemanha, e em linha com as Orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), nas quais é recomendada a associação de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e antagonistas dos recetores beta-adrenérgicos no tratamento da hipertensão e da hipertensão com comorbidades, incluindo insuficiência cardíaca e doença arterial coronária.

Considerou-se demonstrada a existência de BE entre o medicamento de associação fixa proposto e os monocomponentes autorizados tomados simultaneamente e o estudo de interações do tipo medicamento-medicamento realizado pelo requerente concluiu que não devem ser esperadas interações farmacocinéticas entre o ramipril e o bisoprolol. Considera-se que estas conclusões apoiam o perfil de segurança clínica na associação de dose fixa.

Além disso, o CHMP registou os resultados preliminares de um estudo de evidência no mundo real (Real-World Evidence, RWE) realizado para avaliar a eficácia da terapêutica de associação ramipril/bisoprolol em comparação com ramipril ou bisoprolol em monoterapia em doentes com hipertensão e outras doenças cardiovasculares. No entanto, uma vez que foi apresentado apenas um breve relatório do estudo e não foi possível chegar a uma conclusão, os resultados preliminares são considerados apenas de apoio.

O próprio estudo observacional sem intervenção (NT-RAM-BIS-01-19/0) apresentou várias limitações: não foram administrados braços de tratamento separados para cada dosagem, os doentes no braço de bisoprolol foram administrados com hidroclorotiazida ou amlodipina em associação, pelo que o efeito adicional não pode ser excluído e o enviesamento pode ser incluído nos resultados do estudo. O número de indivíduos no grupo do bisoprolol foi baixo. Além disso, o estudo NT-RAM-BIS foi um estudo de não inferioridade.

A própria meta-análise (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) de seis estudos observacionais sem intervenção também apresentou várias limitações: os estudos BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 não registaram doses de ramipril e bisoprolol. Em estudos com doses registadas de medicamentos anti-hipertensivos (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019), não houve braços de tratamento separados para cada dosagem. Muitos doentes estavam a utilizar outros medicamentos anti-hipertensivos. No entanto, não estão disponíveis informações relativas ao tipo de medicamentos utilizados concomitantemente, pelo que o efeito adicional não pode ser excluído e o enviesamento pode ser incluído nos resultados do estudo. A eficácia (definida como os valores da PA inferiores a 140 mmHg/90 mmHg) do ramipril/bisoprolol foi de 29,5 % (IC de 95 %: 27,8 – 31,2) nos estudos BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. Nestes estudos, não foi alcançada hipertensão controlada, uma vez que a PAS média

em doentes tratados com ramipril/bisoprolol foi de  $145,4 \pm 18,2$  mmHg. A eficácia do ramipril/bisoprolol foi de 57,5 % (IC de 95 %: 55,1 – 59,8) nos estudos BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. A eficácia global do ramipril/bisoprolol em estudos observacionais incluídos na meta-análise foi de 39,7 % (IC de 95 %: 38,3 – 41,2). Neste estudo, não existe uma comparação com a eficácia dos monocomponentes ramipril e bisoprolol administrados em monoterapia.

Além disso, o requerente forneceu informações de estudos publicados que demonstraram a eficácia/segurança de ambos os monocomponentes em monoterapia ou a eficácia/segurança de outras associações das substâncias ativas das mesmas classes, ou seja, bloqueadores beta e inibidores da ECA.

Em conclusão, o CHMP considerou a meta-análise apresentada, o estudo sem intervenção e os resultados preliminares de um estudo de evidência no mundo real, no contexto dos estudos publicados que demonstram a eficácia/segurança de ambas as monoterapias e a eficácia/segurança de outras associações das substâncias ativas da mesma classe. Foi reconhecido que os estudos realizados sofriam de limitações (p. ex., doses não especificadas, ou não separadas por braços de tratamento, possível efeito de confundimento por outros tratamentos, tamanho reduzido da amostra, resultados insuficientemente detalhados) e que os resultados eram inconsistentes. No entanto, o efeito aditivo dos inibidores da ECA e dos bloqueadores beta está bem estabelecido e demonstrado na literatura, bem como refletido na prática clínica, tal como exemplificado nas orientações terapêuticas. Por conseguinte, embora não tenham sido fornecidos dados da literatura relativos ao uso em associação de ramipril/bisoprolol, considerados em combinação com os dados da associação de dose fixa dos estudos realizados, incluindo um estudo de BE e um estudo de interação do tipo medicamento-medicamento, o CHMP considera que os dados permitem estabelecer suficientemente o contributo relevante de cada substância ativa para o efeito terapêutico pretendido (eficácia/segurança) e a eficácia e segurança da associação na indicação de substituição visada, em todas as associações de dose e dosagens do pedido.

### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité considerou a totalidade dos dados submetidos e apresentados numa explicação oral pelo requerente em relação às objeções levantadas sobre os potenciais riscos graves para a saúde pública.
- O Comité considerou que foi suficientemente estabelecida uma base de evidências que demonstrasse o contributo relevante de todas as substâncias ativas para o efeito terapêutico desejado e a eficácia e segurança da associação nas indicações visadas.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco do Rambis e nomes associados é favorável e recomenda, por conseguinte, a concessão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado para os medicamentos referidos no anexo I do parecer do CHMP, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento, conforme estabelecido no anexo III do parecer do CHMP.

### **Anexo III**

#### **As alterações às secções relevantes das informações do produto**

Nota:

Estas informações do produto são o resultado do procedimento de consulta ao qual se refere esta decisão da Comissão.

As informações do produto podem ser atualizadas subsequentemente pelas autoridades competentes dos Estados-membros, em articulação com o Estado-membro de referência, conforme apropriado, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE.

## As alterações às secções relevantes das informações do produto

As informações sobre o produto válidas são a versão final alcançada durante o procedimento do Grupo de coordenação com as seguintes alterações (marcadas como **inserção** ou **eliminação** do texto conforme apropriado) para refletir o texto acordado conforme indicado abaixo:

### A. Resumo das características do medicamento

#### Secção 4.1 Indicações terapêuticas

Dosagens: 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg

O {[nome preenchido a nível nacional]} é indicado como uma terapia de substituição para o tratamento da hipertensão **e/ou** hipertensão com síndrome coronária crónica coexistente: ~~(em pacientes com um historial de enfarte do miocárdio e/ou revascularização) e/ou insuficiência cardíaca crónica com função sistólica ventricular esquerda reduzida em pacientes adultos devidamente controlados com ramipril e bisoprolol administrados em concomitância à mesma dose.~~

**- em pacientes com doença cardiovascular aterotrombótica manifesta (historial de doença coronária ou AVC, ou doença vascular periférica) ou**

**- diabetes com, pelo menos, um fator de risco cardiovascular e/ou insuficiência cardíaca crónica com função sistólica ventricular esquerda reduzida (prevenção secundária após enfarte do miocárdio agudo: redução da mortalidade da fase aguda do enfarte do miocárdio em pacientes com sinais clínicos ou insuficiência cardíaca no início > 48 horas após o enfarte do miocárdio agudo).**

**Em pacientes adultos devidamente controlados com ramipril e bisoprolol administrados em concomitância à mesma dose.**

Dosagem: 2,5 mg + 1,25 mg

O {[nome preenchido a nível nacional]} é indicado como uma terapia de substituição para a síndrome coronária crónica (em pacientes com um historial de enfarte do miocárdio e/ou revascularização) e/ou insuficiência cardíaca crónica com função sistólica ventricular esquerda reduzida em pacientes adultos devidamente controlados com ramipril e bisoprolol administrados em concomitância à mesma dose.

### B. Folheto informativo

#### Secção 1

O {[nome preenchido a nível nacional]} contém dois ingredientes ativos, o fumarato bisoprolol e o ramipril numa cápsula:

- O ramipril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ACE). Funciona ao alargar os vasos sanguíneos, o que faz com que seja mais fácil para o coração bombear sangue através dos mesmos.
- O fumarato bisoprolol pertence a um grupo de medicamentos denominados betabloqueadores. Os betabloqueadores diminuem a frequência cardíaca e fazem com que o coração bombeie sangue de forma mais eficiente pelo corpo.

O {[nome preenchido a nível nacional]} é utilizado para tratar a tensão arterial alta (hipertensão) e/ou insuficiência cardíaca crónica com disfunção da câmara cardíaca esquerda (uma condição na qual o

coração é incapaz de bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo, o que resulta na falta de ar e no inchaço) e/ou para reduzir o risco de eventos cardíacos, como ataque cardíaco, em pacientes com doença coronária crónica (uma condição na qual o fornecimento de sangue ao coração é reduzido ou bloqueado) e que já tiveram um ataque cardíaco e/ou uma operação para melhorar o fornecimento de sangue ao coração ao alargar os vasos que o fornecem, **ou diabetes com, pelo menos, um fator de risco cardiovascular.**

Em vez da toma do fumarato bisoprolol e do ramipril em cápsulas separadas, apenas vai tomar uma cápsula do {[nome preenchido a nível nacional]}, que contém ambos os ingredientes ativos na mesma dosagem.