

ramipril

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
ramipril 2,5 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos. ramipril 5 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.
USO ORAL
USO ADULTO
COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 2,5 mg contém:
ramipril..... 2,5 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido (celulose microcristalina, amido, dióxido de silicone precipitado, cloridrato de glicina, dibehenato de glicerol)
Cada comprimido de 5 mg contém:
ramipril..... 5 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido (celulose microcristalina, amido, dióxido de silicone precipitado, cloridrato de glicina, dibehenato de glicerol)
INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Leia atentamente este texto antes de começar a tomar o medicamento, ele informa sobre as propriedades deste medicamento. Se persistirem dúvidas ou estiver inseguro fale com seu médico.
Antes de utilizar o medicamento, confira o nome do rótulo e não administre caso haja sinais de violação e/ou danos na embalagem.

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Este medicamento contém como princípio ativo o **ramipril**, que é uma substância pertencente à classe dos medicamentos chamados inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA). Esta inibição po- de ser importante no tratamento da pressão alta e na prevenção de certas doenças cardiovasculares.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

O **ramipril** diminui os níveis elevados de pressão arterial, sendo também indicado para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva. Contribui para a redução da mortalidade em pacientes que tiveram infarto do miocárdio e é indicada para o tratamento de distúrbios dos rins relacionados à pressão alta. Atua na prevenção de infartos do miocárdio, derrames ou morte por doença cardíaca.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **ramipril** está contra-indicado nos seguintes casos:

- Em pacientes com hipersensibilidade ao **ramipril**, a qualquer outro inibidor da ECA ou a qualquer um dos componentes da formulação;
- Em pacientes com história de edema angioneurótico;
- Em pacientes com estenose da artéria renal hemodinamicamente relevante, bilateral ou unilateral;
- Em pacientes com quadro hipotensivo ou hemodinamicamente instáveis;

Deve-se evitar o uso concomitante de inibidores da ECA e tratamentos tipo diálise ou similares. Converse com seu médico.

“Informe ao médico ou cirurgião dentista o aparecimento de reações indesejáveis”.

“Informe ao médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento”.

“Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.”

“Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.”

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **ramipril** apresenta-se em comprimidos para administração oral, com as seguintes características: **ramipril 2,5 mg** - comprimidos de cor amarelo claro, ovalados e com impressão em um dos lados; **ramipril 5 mg** - comprimidos de cor rosa claro, ovalados e com impressão em um dos lados. Os comprimidos de **ramipril** deverão ser ingeridos inteiros, com o auxílio de algum líquido. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

O tratamento com **ramipril** é geralmente por longo prazo. A duração do tratamento é determinada pelo médico em cada caso.

Posologia:

- **Tratamento de hipertensão arterial** - dose inicial recomendada é de 2,5 mg, uma vez ao dia, podendo ser aumentada para 5 mg, em intervalos de duas a três semanas. Dose usual de manutenção é 2,5 mg a 5 mg, diariamente, sendo a dose máxima permitida igual a 10 mg por dia. *Pacientes com alteração da função renal*: dose inicial é de 1,25 mg por dia. Dose máxima permitida é de 5 mg. *Pacientes tratados previamente com diuréticos*: descontinuar o diurético, no mínimo, dois a três dias antes do início do tratamento com **ramipril**. Dose inicial é de 1,25 mg. *Pacientes com insuficiência hepática* : dose máxima permitida é de 2,5 mg por dia.

Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva - dose inicial recomendada é 1,25 mg, uma vez ao dia. Dose máxima permitida é de 10 mg por dia. *Pacientes com alterações da função renal*: dose inicial é, geralmente, de 1,25 mg por dia. Dose máxima é de 5 mg por dia.

Tratamento após infarto agudo do miocárdio - dose inicial recomendada é de 5 mg,ao dia, divi- dida em duas administrações de 2,5mg : uma pela manhã e outra à noite. Se o paciente não tolerar essa dose inicial, recomenda-se que a dose de 1,25 mg seja administrada duas vezes ao dia, durante dois dias. Recomenda-se que a dose, se aumentada seja dobrada em intervalos de um a três dias. *Pacientes tratados previamente com diuréticos, pacientes cuja deficiência de sal ou líquidos não foi completamente corrigida, pacientes com hipertensão arterial grave, assim como em pacientes nos quais um quadro de hipotensão constituiria um risco particular (por exemplo, estenose relevante de artérias coronarianas ou cerebrais) e nos idosos* : dose inicial é de 1,25 mg por dia. Dose máxima é de 10 mg por dia. *Pacientes com alteração da função renal*: dose inicial é 1,25 mg por dia. Dose máxima permitida é de 5 mg por dia. *Pacientes com insuficiência hepática*: dose máxima permitida é de 2,5 mg.

Tratamento de nefropatia glomerular manifesta e nefropatia incipiente : A dose inicial recom- mendada é de 1,25 mg, uma vez ao dia. Dose máxima permitida é de 5 mg por dia. *Pacientes com insuficiência hepática*: dose máxima é de 2,5 mg por dia.

Prevenção do infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por doença cardiovas- cular e redução da necessidade de realização de procedimentos de revascularização em pacientes com alto risco cardiovascular; prevenção de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por doença cardiovascular em pacientes diabéticos ou preven- ção da progressão de microalbuminúria e nefropatia manifesta : Recomenda-se uma dose inicial de 2,5mg, uma vez ao dia. Recomenda-se duplicar a dose após uma semana de tratamento e, após outras três semanas, aumentar a dose para 10 mg. Dose usual de manutenção é de 10 mg por dia. *Pacientes tratados previamente com um diurético*: dose inicial de 1,25 mg. *Pacientes com altera- ção da função renal*: dose inicial é de 1,25 mg por dia. Dose máxima é de 5 mg por dia. *Pacientes com insuficiência hepática*: dose máxima é de 2,5 mg por dia.

A melhora dos sintomas é observada progressivamente com o decorrer do tratamento. Não interrom- per o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Conduta necessária caso haja esquecimento de alguma dose: caso você esqueça de toma alguma dose, tomá-la tão logo você lembre. Se este tempo for próximo à outra dose, não tomar a dose esquecida e continuar regularmente o tratamento. Não tomar doses duplicadas.

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

“Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico”.

“Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento. A data de fabricação e o prazo de validade estão impres- sos na embalagem externa do produto”.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Ânsia de vômito, tonturas, dor de cabeça. Informar ao médico o aparecimento de quaisquer sinais ou sintomas.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

No caso de superdose, procurar auxílio médico imediato. Os sintomas de superdose por **ramipril** in- cluem: redução nos batimentos cardíacos, tontura, cansaço excessivo, fadiga, alterações na função dos rins e nos sais presentes no sangue.

“Em caso de superdose procure um centro de controle de intoxicação ou socorro médico”.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em local fresco (15 - 30°C), seco e ao abrigo da luz.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O ramiprilato, metabólito ativo do pró-fármaco ramipril , inibe a enzima dipeptidilcarboxipeptidase I (sinônimos: enzima conversora de angiotensina [ECA], cininase II). No plasma e tecidos, esta enzima catalisa a conversão da angitensina II, substância vasoconstritora ativa, assim como o esgotamento da bradicinina, substância vasodilatadora ativa. A redução da formação de angiotensina II e a inibição do esgotamento de bradicinina leva à vasodilatação. Como a angiotensina II também estimula a secreção de aldosterona, o ramiprilato promove redução da secreção de aldosterona. O aumento da atividade de bradicinina contribui, provavelmente, para os efeitos cárdio-protetor e endotélio-protetor observados em estudos com animais. Ainda não está estabe- lecida também a relação destes efeitos com certas reações adversas (por exemplo : tosse irritativa). Os inibidores da ECA são eficazes mesmo em pacientes com hipertensão de baixa renina. A resposta média ao inibidor da ECA em monoterapia é menor em pacientes negros e hipertensos (geralmente população hipertensa com baixa renina) do que em paciente não-negros.
O ramipril decide a necessidade de procedimentos de revascularização em pacientes com alto risco cardiovascular, como coronariopatia (com ou sem antecedentes de infarto do miocárdio), caso anterior de acidente vascular cerebral ou de doença vascular periférica.
O ramipril reduz a taxa de complicações diabéticas (nefropatia manifesta, necessidade de intervenção à laser ou diálise) em pacientes que apresentam diabetes associada a pelo menos um fator adicional de risco (microalbuminúria, hipertensão, alto nível de colesterol, baixo nível de colesterol HDL ou fumantes).

Farmacodinâmica

A administração de **ramipril** causa redução acentuada da resistência arterial periférica. Geralmente, não ocorrem alterações significativas no fluxo plasmático renal e na taxa de filtração glomerular.

A administração de **ramipril** em pacientes com hipertensão promove redução da pressão sangüí- nea, tanto na posição supina quanto na posição ereta, sem causar aumento compensatório da frequência cardíaca.

Na maioria dos pacientes, o início do efeito anti-hipertensivo torna-se aparente após uma ou duas horas da administração oral da dose única, sendo que o efeito máximo é alcançado três a seis horas após essa 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** é geralmente observado após três a quatro semanas. Foi demonstrado que o efeito anti-hipertensivo é sustentado em tratamen- tos prolongados até dois anos.

A interrupção abrupta de **ramipril** não produz aumento rebote rápido e excessivo na pressão sangünea. Estudos mostraram que o **ramipril** reduz o risco de mortalidade em 27%, quando comparado ao placebo, em pacientes com evidência clínica de insuficiência cardíaca que iniciaram o tratamento três a dez dias após infarto agudo do miocárdio. Sub-análises revelaram que os riscos de morte súbita e de progressão de insuficiência cardíaca grave/ resistente sofreram reduções adicionais (30% e 27%, respectivamente).

Adicionalmente, a probabilidade de hospitalização devido à insuficiência cardíaca foi reduzida em 26%.

Farmacocinética

Absorção e Distribuição

O **ramipril** é rapidamente absorvido após a administração oral. Como determinado através da recu- peração da radioatividade na urina, que representa apenas uma das vias de eliminação, a absorção de **ramipril** foi de pelo menos 56%. A administração de **ramipril** concomitante com alimentos não apresenta efeito relevante sobre a absorção.

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**.

A queda das concentrações plasmáticas do ramiprilato é polifásica. A meia-vida da distribuição inicial e da fase de eliminação é de aproximadamente três horas. É 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 restrita, mas saturável, à ECA.

Apesar da longa fase terminal, a dose única diária maior ou igual a 2,5 mg 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 quando da administração de doses múltiplas.

Após administração intravenosa, o volume de distribuição sistêmica de **ramipril** é de aproximadamen- te 90 L e o volume de distribuição sistêmica relativa do ramiprilato é de aproximadamente 500 L. Em estudos *in vitro*, o ramiprilato demonstrou constantes inibitórias gerais de 7 pmol/L e meia-vida de dissociação da ECA de 10,7 horas, aproximadamente 73% e 56%, respectivamente.

Estudos realizados em animais durante a fase de amamentação demonstraram que o **ramipril** passa para o leite materno.

Em voluntários saudáveis com idade entre 65 e 76 anos, os parâmetros farmacocinéticos do **ramipril** e do ramiprilato foram semelhantes aos de voluntários saudáveis jovens.

Biotransformação e Eliminação

O pró-fármaco **ramipril** passa por um extenso metabolismo hepático pré-sistêmico, que é essencial para a formação do ramiprilato, único metabólico ativo (por meio de hidrólise, que ocorre predominantemente no fígado). Adicionalmente à conversão ao ramiprilato, o **ramipril** é glicuronizado e transformado em **ramipril** dicetopiperazina (éster). O ramiprilato também é glicuronizado e transformado em ramiprilato de dicetopiperazina (ácido). Como resultado dessa ativação/metabolização do pró-fármaco, a biodis- ponibilidade do **ramipril**, administrado por via oral, é de aproximadamente 20%. A biodisponibilidade do ramiprilato após administração oral de 2,5 e 5,0 mg de **ramipril**, é de aproximadamente 45%, quando comparada à sua disponibilidade após a administração intravenosa das mesmas doses.

Após a administração oral de 10 mg de **ramipril** radiomarcado, aproximadamente 40% da radioativi- dade total é 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 me- tabólitos); aproximadamente 50% foi aparentemente eliminada por vias não-renais. Após a administração intravenosa de ramiprilato, aproximadamente 70% da substância e seus metabólitos foi encontrado na urina – indicando eliminação não-renal de ramiprilato de aproximadamente 30%. Após a administração oral de 5 mg de **ramipril** em pacientes com drenagem dos dutos biliares, aproximadamente a mesma quantidade de **ramipril** e seus metabólitos foi excretada pela urina e pela bile, nas 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 representa- ram aproximadamente 10% a 20% da quantidade total de metabólitos, enquanto que a quantidade de **ramipril** não metabolizado foi de aproximadamente 2%.

A excreção renal do ramiprilato é reduzida em pacientes com alterações da função renal e o *clearance* renal do ramiprilato está 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** à ramiprilato, quando são adminis- tradas doses elevadas (10mg) de **ramipril**, resultando na elevação do nível plasmático de **ramipril** e na diminuição de ramiprilato.

Tanto em pessoas saudáveis como em pacientes com hipertensão, não foi observado acúmulo relevan- te 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.

Dados de segurança pré-clínica.

- Toxicidade aguda

Com uma DL50 superior a 10.000 mg/kg em camundongos e ratos e superior a 1000 mg/kg em cães da raça *beagle*, considerou-se que a administração oral de ramipril não apresenta toxicidade aguda.

- Toxicidade crônica

Estudos da toxicidade crônica foram conduzidos em ratos, cães e macacos. Em ratos, doses diárias da ordem de 40 mg/kg provocaram alterações nos eletrólitos plasmáticos e anemia. Com doses diárias ≥ 3,2 mg/kg foram encontradas algumas evidências de alterações no morfologia renal (atrofia do túbulo distal). Entretanto, estes efeitos podem ser explicados farmacodinamicamente e são característicos desta classe de substâncias. Doses diárias de 2mg/kg foram toleradas por ratos, sem que fossem observados efeitos tóxicos. A atrofia tubular foi observada em ratos, mas não em cães e macacos.

Como uma expressão da atividade farmacodinâmica do **ramipril** (um sinal do aumento da produ- ção de renina como reação à redução da formação de angiotensina II), foi observada hipertrofia pronunciada do aparelho justaglomerular em cães e macacos – especialmente com doses diárias ≥ 250 mg/kg. Também foram observadas, em cães e macacos, alterações nos eletrólitos plasmáticos e no perfil sanguíneo.

Cães e macacos toleraram doses de 2,5 mg/kg e 8 mg/kg, respectivamente, sem que fossem observados efeitos tóxicos.

- Toxicidade reprodutiva

Estudos de toxicidade reprodutiva foram conduzidos em ratos, coelhos e macacos e não evidenciaram nenhuma propriedade teratogênica.

A fertilidade não foi alterada, tanto nas fêmeas quanto nos machos.

A administração de doses diárias de **ramipril** ≥ 50 mg/kg em ratos, durante o período fetal e o perí- odo de amamentação, produziu danos renais irreversíveis (dilatação da pelvis renal) na prole. Quando inibidores da ECA foram administrados em mulheres durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez, foram observados efeitos tóxicos nos fetos e recém-nascidos, incluindo, às vezes em conjunto com oligodrâmnios (provavelmente como resultado de alterações da função renal fetal), deformidades crânio-faciais, hipoplasias pulmonares, contraturas nos membros fetais, hipotensão, anúria, insuficiência renal irreversível e reversível, assim como óbito. Também foram relatados em humanos partos prema- turos, crescimento retardado intrauterino e persistência do duto de Botallo. Entretanto, não se sabe se estes fenômenos são uma conseqüência da exposição aos inibidores da ECA.

- Toxicidade imunológica

Estudos toxicológicos demonstraram, que o **ramipril** não possui nenhum efeito imunotóxico.

- Mutagenicidade

Testes extensos de mutagenicidade utilizando vários sistemas, demonstraram que o **ramipril** não apre- senta nenhuma propriedade mutagênica ou genotóxica.

- Carcinogenicidade

Estudos prolongados em ratos e camundongos não demonstraram nenhuma evidência de efeito tuma- rigênico. Em ratos, túbulos renais com células oxifílicas e túbulos com hiperplasia celular oxifílica foram considerados como uma resposta às alterações funcionais e morfológicas e não como uma resposta neoplásica ou pré-neoplásica.

INDICAÇÕES

- Hipertensão arterial
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Redução da mortalidade em pacientes pós-infarto do miocárdio.
- Tratamento de nefropatia glomerular manifesta e nefropatia incipiente, em pacientes diabéticos ou não-diabéticos.

- Prevenção de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por doença cardiovascular e redução da necessidade de realização de procedimentos de revascularização em pacientes com alto risco cardiovascular, como coronariopatia manifesta (com ou sem antecedente de infarto do miocár- dio), história de acidente vascular cerebral ou de doença vascular periférica.
- Prevenção de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por doença cardiovascular, em pacientes diabéticos.

- Prevenção da progressão da microalbuminúria e de nefropatia manifesta.

CONTRA-INDICAÇÕES

O **ramipril** não deve ser utilizado:

- *Em pacientes com hipersensibilidade ao **ramipril**, a qualquer outro inibidor da ECA ou a qualquer um dos componentes da formulação;*
- *Em pacientes com história de edema angioneurótico;*
- *Em pacientes com estenose da artéria renal hemodinamicamente relevante, bilateral ou unilateral;*
- *Em pacientes com quadro hipotensivo ou hemodinamicamente instáveis;*
- *Durante a gravidez e amamentação (Veja a seção USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO)*

Deve-se evitar o uso concomitante de inibidores da ECA e tratamentos extracorpóreos, nos quais o sangue entra em contato com superfícies carregadas negativamente, pois pode causar reações anafi- lactóides graves. Tais tratamentos extracorpóreos incluem diálises ou hemofltrações com certas mem- branas de alto fluxo (por exemplo, poliacrilonitrila) e aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, sem mastigar e com uma quantidade suficiente de líqui- do (aproximadamente meio copo de água). O **ramipril** pode ser ingerido antes, durante ou após as refeições, visto que a absorção de **ramipril** não é significativamente afetada por alimentos. Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C). Proteger da luz e da umidade. Manter o produto em sua embalagem original até o uso total do medicamento. Administrar por via oral.

POSOLOGIA

A posologia é baseada no efeito desejado e na tolerabilidade dos pacientes ao medicamento. O tratamento com **ramipril** é geralmente por longo prazo. A duração do tratamento é determinada pelo médico em cada caso.

Tratamento de hipertensão arterial

Recomenda-se que **ramipril** seja administrado uma vez ao dia, iniciando-se com uma dose de 2,5 mg; se necessário e dependendo da resposta do paciente, a dose pode ser aumentada para 5 mg, em intervalos de duas a três semanas. A dose usual de manutenção é de 2,5 mg a 5 mg, diariamente, e a dose máxima



SANDOZ

diária permitida é de 10 mg. Ao invés de se aumentar a dose de **ramipril** acima de 5 mg por dia, pode-se considerar a administração adicional de um diurético ou de um antagonista de cálcio. Em pacientes com alteração da função renal apresentando clearance de creatina entre 50 e 20 mL/min/1,73m² de área de superfície corpórea, a dose inicial diária é geralmente de 1,25 mg. A dose máxima permitida nesses pacientes é de 5 mg.

Quando a deficiência de sal ou líquidos não for completamente corrigida, em pacientes com hipertensão grave, assim como em pacientes nos quais um quadro de hipertensão constituiria um risco particular (por exemplo: estenose relevante de artérias coronarianas ou cerebrais) e em idosos, uma dose inicial diária reduzida de 1,25 mg deve ser considerada.

Em pacientes tratados previamente com diuréticos, deve-se descontinuar o diurético, no mínimo, por dois a três dias (ou mais, dependendo da duração da ação do diurético) antes de se iniciar o tratamento com **ramipril**, ou pelo menos, reduzir gradativamente a dose do diurético. Geralmente, a dose inicial em pacientes tratados previamente com um diurético é de 1,25 mg de **ramipril**.

Em pacientes com insuficiência hepática, a reposta ao tratamento com **ramipril** pode estar tanto aumentada quanto diminuída. O tratamento com **ramipril** em tais pacientes deverá, portanto, ser iniciado somente sob rigorosa supervisão médica. A dose máxima diária permitida nestes casos é de 2,5 mg de **ramipril**.

Tratamento da insuficiência cardiaca congestiva

A dose inicial recomendada é de 1,25 mg de **ramipril**, uma vez ao dia. Dependendo da resposta do paciente, a dose pode ser aumentada. Recomenda-se que a dose, se aumentada, seja dobrada em intervalos de uma a duas semanas. Se uma dose diária de 2,5 mg ou mais de **ramipril** for necessária, esta pode ser administrada em tomada única ou dividida em duas tomadas. A dose máxima diária permitida é de 10 mg de **ramipril**.

Em pacientes com alterações da função renal apresentando clearance de creatinina entre 50 e 20 mL/min/1,73 m² de área da superfície corpórea, a dose inicial diária é geralmente de 1,25 mg. A dose diária máxima permitida nesses pacientes é de 5 mg.

Em pacientes tratados previamente com diuréticos, deve-se descontinuar o diurético, no mínimo, por dois a três dias (ou mais, dependendo da duração da ação do diurético) antes de se iniciar o tratamento com **ramipril**, ou pelo menos, reduzir gradativamente a dose do diurético. Geralmente, a dose inicial em pacientes tratados previamente com um diurético é de 1,25 mg de **ramipril**.

Em pacientes com insuficiência hepática, a reposta ao tratamento com **ramipril** pode estar tanto aumentada quanto diminuída. O tratamento com **ramipril** em tais pacientes deverá, portanto, ser iniciado somente sob rigorosa supervisão médica. A dose máxima diária permitida nestes casos é de 2,5 mg de **ramipril**.

Tratamento após infarto agudo do miocárdio

A dose inicial recomendada é de 5 mg, diariamente, dividida em duas administrações de 2,5 mg : uma pela manhã e outra à noite. Se o paciente não tolerar essa dose inicial, recomenda-se que a dose de 1,25 mg seja administrada, duas vezes ao dia, durante dois dias. Nos dois casos, dependendo da resposta do paciente, a dose poderá então ser aumentada. Recomenda-se que a dose, caso necessite ser aumentada, seja dobrada em intervalos de um a três dias. Em pacientes tratados previamente com diuréticos, em pacientes cujo deficiência de sal ou líquidos não foi completamente corrigida, em pacientes com hipertensão arterial grave, assim como em pacientes nos quais um quadro de hipertensão constituiria um risco particular (por exemplo, estenose relevante de artérias coronarianas ou cerebrais) e nos idosos, uma dose inicial diária de 1,25 mg de **ramipril** deve ser considerada.

Numa fase posterior, a dose diária total, inicialmente dividida, poderá ser administrada como tomada única diária. A dose máxima diária permitida é de 10 mg de **ramipril**. A experiência no tratamento de pacientes com insuficiência cardiaca grave (NYHA IV) imediatamente após um infarto do miocárdio, ainda é insuficiente. Se, mesmo assim, a decisão tomada for tratar estes pacientes, recomenda-se que a terapia seja iniciada com a menor dose diária possível, ou seja, 1,25 mg, uma vez ao dia, e que a dose seja aumentada somente sob cuidados especiais.

Em pacientes com alteração da função renal apresentando clearance entre 50 e 20 mL/min/1,73m² de área de superfície corpórea, a dose inicial diária é geralmente de 1,25 mg. A dose diária máxima permitida nesses pacientes é de 5 mg.

Em pacientes com insuficiência hepática, a resposta ao tratamento com **ramipril** pode estar tanto aumentada quanto diminuída. O tratamento com **ramipril** em tais pacientes deverá, portanto, ser iniciado somente sob rigorosa supervisão médica. A dose máxima permitida nesses casos é de 2,5 mg de **ramipril**.

Tratamento de nefropatia glomerular manifesta e nefropatia incipiente

A dose inicial recomendada é de 1,25 mg, uma vez ao dia. Dependendo da reposta do paciente, a dose pode ser aumentada. Recomenda-se que a dose, caso necessite ser aumentada, seja dobrada em intervalos de duas a três semanas. A dose máxima permitida é de 5mg ao dia.

Em pacientes tratados previamente com diuréticos, deve-se descontinuar o diurético, no mínimo, por dois a três dias (ou mais, dependendo da duração da ação do diurético) antes de se iniciar o tratamento com **ramipril**, ou pelo menos, reduzir gradativamente a dose do diurético. Geralmente, a dose inicial em pacientes tratados previamente com um diurético é de 1,25 mg de **ramipril**.

Em pacientes com insuficiência hepática, a reposta ao tratamento com **ramipril** pode estar tanto aumentada quanto diminuída. O tratamento com **ramipril** em tais pacientes deverá, portanto, ser iniciado somente sob rigorosa supervisão médica. A dose máxima diária permitida nestes casos é de 2,5 mg de **ramipril**.

Prevenção do infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por doença cardiovascular e redução da necessidade de realização de procedimentos de revascularização em pacientes com alto risco cardiovascular; prevenção de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por doença cardiovascular em pacientes diabéticos, prevenção da progressão de microalbuminúria e nefropatia manifesta.

Recomenda-se a administração de uma dose inicial de 2,5 mg, uma vez ao dia. A dose deve ser gradualmente aumentada, dependendo da tolerabilidade do paciente. Recomenda-se duplicar a dose após uma semana de tratamento e, após outras três semanas, aumentar a dose para 10 mg. Dose usual de manutenção: 10 mg/dia.

Quando a deficiência de sal ou líquidos não for completamente corrigida, em pacientes com hipertensão grave, assim como em pacientes nos quais um quadro de hipotensão constituiria um risco particular (por ex: estenose relevante de artérias coronarianas ou cerebrais) e em idosos, uma dose inicial diária reduzida de 1,25 mg de **ramipril** deve ser considerada.

Em pacientes tratados previamente com diuréticos, deve-se descontinuar o diurético, no mínimo, por dois a três dias (ou mais, dependendo da duração da ação do diurético) antes de se iniciar o tratamento com **ramipril**, ou pelo menos, reduzir gradativamente a dose do diurético. Geralmente, a dose inicial em pacientes tratados previamente com um diurético é de 1,25 mg de **ramipril**.

Em pacientes com insuficiência hepática, a reposta ao tratamento com **ramipril** pode estar tanto aumentada quanto diminuída. O tratamento com **ramipril** em tais pacientes deverá, portanto, ser iniciado somente sob rigorosa supervisão médica. A dose máxima diária permitida nestes casos é de 2,5 mg de **ramipril**.

ADVERTÊNCIAS

Caso ocorra o desenvolvimento de edema angioneurótico durante o tratamento com inibidores da ECA, o mesmo deve ser interrompido imediatamente.

O edema angioneurótico pode envolver a língua, glote ou laringe. O tratamento emergencial do edema angioneurótico com risco de vida inclui administração imediata de epinefrina (administração subcutânea ou intravenosa lenta), acompanhado de monitorização do ECG e da pressão sanguínea. Recomenda-se hospitalização e monitorização do paciente por no mínimo 12 a 24 horas e alta hospitalar somente após o desaparecimento completo dos sintomas.

Não existem dados suficiente disponíveis sobre o uso de **ramipril** em crianças, pacientes com insuficiênci renal grave (clearance de creatinina abaixo de 20 mL/min/1,73 m² de área de superfície corpórea) e pacientes sob diálise.

O tratamento com **ramipril** requer acompanhamento médico regular.

Pacientes com sistema renina – angiotensina hiperestimulado:

São recomendados cuidados especiais no tratamento de pacientes com sistema renina-angiotensina hiperestimulado (ver item Posologia). Estes pacientes estão sob risco de uma queda aguda pronunciada da pressão sanguínea e deterioração da função renal devido à inibição da ECA, especialmente quando um inibidor da ECA ou um diurético concomitante é administrado pela primeira vez ou é administrado em uma dose maior pela primeira vez. Em ambos os casos, devem-se realizar monitorizações rigorosa da pressão sanguínea até que se exclua a possibilidade de queda aguda da pressão sanguínea.

A ativação significante do sistema renina-angiotensina pode ser precipitada, por exemplo:

- em pacientes com hipertensão grave e, principalmente, com hipertensão maligna. A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- em pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente com insuficiência grave ou tratados com outras substâncias que apresentam potencial anti-hipertensivo. Em caso de insuficiência cardiaca grave, a fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- em pacientes com impedimento hemodinamicamente relevante do influxo ou do efluxo ventricular esquerdo (por exemplo, estenose da válvula aórtica ou da válvula mitral). A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial.
- Em pacientes com estenose da artéria renal hemodinamicamente relevante. Uma fase inicial do tratamento com diuréticos pode ser necessária. Ver sub-item “monitorização da função renal”, logo abaixo.
- Em pacientes pré-tratados com diuréticos, nos quais a interrupção do tratamento ou diminuição da dose de diurético não é possível, a fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial.
- Em pacientes que apresentam ou podem desenvolver deficiência hídrica ou salina (como resultado de ingestão insuficiente de sais ou líquidos ou como resultado de diarreia, vômitos ou sudorese excessiva, nos casos em que a reposição de sal ou líquidos é inadequada);
- Geralmente, recomenda-se que quadros de desidratação, hipovolemia ou deficiência de sal sejam corrigidos antes do início do tratamento (em pacientes com insuficiência cardiaca, entretanto, isto deve ser cuidadosamente avaliado em relação ao risco de sobrecarga de volume). Caso tal condição torne-se clinicamente relevante, o tratamento com **ramipril** deve ser iniciado ou continuado somente se medidas apropriadas forem empregadas simultaneamente, prevenindo a queda excessiva da pressão arterial e deterioração da função renal.

- **Monitorização da função renal:**

Recomenda-se monitorização da função renal, principalmente nas primeiras semanas de tratamento com um inibidor da ECA. Uma monitorização cuidadosa é particularmente necessária em pacientes com:

- Insuficiência cardíaca;
- Doença vascular renal, incluindo pacientes com estenose unilateral de artéria renal hemodinamicamente relevante. Neste grupo de pacientes, mesmo um pequeno aumento da creatinina sérica pode ser indicativo de perda unilateral da função renal;
- Alteração da função renal;
- Transplante renal;
- Monitorização eletrolítica;
- Recomenda-se monitorizaçõ regular do potássio sérico. Em pacientes com alteração da função renal, é necessária monitorização mais freqüente do potássio sérico.

- **Monitorização hematológica:**

A contagem de leucócitos deve ser monitorada para detectar uma possível leucopenia. Avaliações mais freqüentes são recomendadas na fase inicial do tratamento, em pacientes com alterações da função renal, naqueles com doenças do colágeno (por exemplo, lúpus eritematoso ou escleroderma) ou naqueles tratados com outros medicamentos que possam causar alterações no perfil hematológico (ver item Reações Adversas a Medicamentos).

Dirigindo veículos ou realizando outras tarefas que requirem atenção:

Algumas reações adversas (por exemplo, alguns sintomas de redução da pressão sanguínea, tais como superficialização da consciência e vertigem) podem prejudicar a habilidade de concentração e reação

do paciente e, portanto, constituem um risco em situações, em que estas habilidades são importantes (por exemplo, dirigir veículos ou operar maquinas).

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos: Alguns pacientes idosos podem ser especialmente responsivos ao tratamento com inibidores da ECA. Recomenda-se avaliação da função renal no início do tratamento. (Ver item Posologia).

Uso Pediátrico: O **ramipril** não deve ser administrado a crianças, por não ter sido estudado em grupos pediátricos.

Pacientes com doenças hepáticas: Em pacientes com alteração da função hepática, a resposta ao tratamento com **ramipril** pode estar reduzida ou aumentada. Adicionalmente, em pacientes que apresentem cirrose hepática grave com presença de edema e/ou ascite, o sistema renina-angiotensina pode estar significativamente ativado; importante, deve-se ter cautela especial no tratamento destes pacientes (ver item Posologia).

Pacientes com risco especial de queda acentuada da pressão sanguínea: A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial em pacientes que apresentem risco de queda acentuada indesejável da pressão sanguínea (pacientes com estenose de artérias coronarianas ou artérias cerebrais hemodinamicamente relevante).

Gravidez: **Ramipril** é contra-indicado durante a gravidez. Os inibidores da ECA podem causar morbidade e morte fetal e neonatal quando administrados às mulheres grávidas. Diversos casos foram relatados na literatura mundial.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento.

Mulheres grávidas devem estar cientes do risco potencial e os inibidores da ECA devem ser ministrados somente após uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios individuais. A gravidez deve ser evitada nos casos em que o tratamento com inibidores da ECA for indispensável.

Em mulheres que planejam engravidar, os inibidores da ECA não devem ser utilizados. Se a paciente engravidar durante o tratamento, o tratamento com **ramipril** deve ser descontinuado o quanto antes e o desenvolvimento fetal deve ser monitorado regularmente.

Em adição, o uso de inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez foi associado a um potencial aumento do risco de danos ao desenvolvimento fetal.

Lactação: **Ramipril** não deve ser utilizado durante lactação. Caso o tratamento com o **ramipril** seja necessário durante o período de lactação, a paciente não deve amamentar, evitando assim que o lactente receba quantidades pequenas de **ramipril** por meio do leite materno.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações não-recomendadas:

Tratamentos extracorpóreos nos quais o sangue entre em contato com superfícies carregadas negativamente, tais como diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo, membranas de poliacrilonitrila) e aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano pode haver risco de reações anafilatóides graves (ver item Contra-indicações).

Associações não-recomendadas:

Sais de potássio e diuréticos poupadores de potássio: o aumento da concentração de potássio sérico pode ser precipitado. O tratamento concomitante com sais de potássio ou diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona) requer monitorização rigorosa do potássio sérico.

Precauções quanto ao uso de:

Agentes anti-hipertensivos (por exemplo, diuréticos) e outras substâncias com potencial anti-hipertensivo (por exemplo; nitratos, anti-depressivos tricíclicos e anestésicos): a potencialização do efeito anti-hipertensivo pode ser precipitada (em relação aos diuréticos, ver itens Advertências, Reações Adversas a Medicamentos e Posologia). Recomenda-se monitorização regular do sódio sérico em pacientes recebendo terapia concomitante com diuréticos.

Vasoconstritores simpatomiméticos: podem reduzir o efeito anti-hipertensivo do **ramipril**. Recomenda-se monitorização cuidadosa da pressão sanguínea.

Alopurinol, imunossuppressores, corticosteróides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o perfil hematológico: aumento de probabilidade de ocorrência de reações hematológicas (ver item Advertências).

Sais de lítio: a excreção de lítio pode ser reduzida pelos inibidores da ECA. Tal redução pode levar ao aumento dos níveis séricos de lítio e ao aumento da toxicidade relacionada ao lítio. Portanto, os níveis de lítio devem ser monitorados.

Agentes anti diabéticos (por exemplo, insulina e derivados de sulfoniluréia): os inibidores da ECA podem reduzir a resistência à insulina. Em casos isolados, esta redução pode causar reações hipoglicêmicas em pacientes tratados concomitantemente com anti diabéticos. Portanto, recomenda-se monitorização cuidadosa da glicemia durante a fase inicial da co-administração.

Deve-se considerar:

Antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) (por exemplo, indometacina) e ácido acetilsalicílico: a atenuação do efeito anti-hipertensivo do **ramipril** pode ocorrer. Adicionalmente, o tratamento concomitante com inibidores da ECA e AINES pode promover aumento do risco de deterioração da função renal e elevação do potássio sérico.

Heparina: possível aumento da concentração de potássio sérico.

Álcool: aumento da vasodilatação. O **ramipril** pode potencializar o efeito do álcool.

Sai: ingestão de sal aumentada pode atenuar o efeito anti-hipertensivo do **ramipril**.

Terapia dessensibilizante: a possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilactoides causadas por venenos de insetos estão aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que esse efeito também possa acontecer com outros alérgenos.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Como o **ramipril** é um anti-hipertensivo, muitas das reações adversas são efeitos secundários da sua ação de redução da pressão sanguínea, o que resulta na contra-regulação adrenérgica ou hiperperfusão dos órgãos. Numerosos outros efeitos (por exemplo; efeitos sobre o balanço eletrolítico, certas reações anafilatóides ou reações inflamatórias das membranas mucosas) são causadas pela inibição da ECA ou por outras ações farmacológicas comuns a esta classe de fármacos.

- **Sistema cardiovascular e sistema nervoso:**

Excepcionalmente, podem ocorrer sintomas e reações leves como cefaléia, alterações do equilíbrio, taquicardia, fraqueza, sonolência, superficialização da consciência ou diminuição da capacidade de reação. Sintomas leves como edema periférico, rubor, vertigem, zumbidos, fadiga, nervosismo, depressão, agitação, alterações visuais, alterações do sono, confusão, ansiedade, disfunção erétil transitória, palpitações, sudorese, alterações auditivas, sonolência, regulação ortostática alterada, assim como reações graves como angina pectoris, arritmias cardíacas e síncope são raros.

Raramente, pode ocorrer hipotensão grave, 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, precipitação ou intensificação do fenômeno de Raynaud ou parestesia.

- **Função renal e balanço eletrolítico:**

Excepcionalmente, podem ocorrer aumento da uréia a creatinina séricas (mais comumente com a adição de diuréticos) e alterações da função renal (em casos isolados progressão até insuficiência renal aguda). Raramente, pode ocorrer aumento do potássio sérico. Em casos isolados, pode haver diminuição do sódio sérico, assim como deterioração de proteinúria pré-existente (embora inibidores da ECA geralmente reduzam a proteinúria) ou aumento de excreção urinária (em associação à melhora da performance cardíaca).

- **Trato respiratório, reações anafiláticas/anafilatóides e cutâneas:**

Comumente, ocorre tosse seca irritativa (não-produtiva). Esta tosse geralmente piora a noite e durante períodos de descanso (por exemplo, quando a pessoa está deitada), sendo mais freqüente em mulheres e não-fumantes. Raramente, pode ocorrer congestão nasal, sinusite, bronquite, broncoespasmo e dispnéia. Excepcionalmente podem ocorrer edema angioneurótico leve farmacologicamente mediado (a incidência de angioedema relacionado a inibidores da ECA parece ser maior em negros, por exemplo, em afro-caribenhos, comparativamente a pacientes não-negros). Reações graves deste tipo ou de outros ereações anafiláticas / anafilatóides ao **ramipril** ou a qualquer um dos outros componentes (não mediadas farmacologicamente) são raras. Reações cutâneas e nas mucosas, tais como exantema, prurido ou urticária são pouco comuns. Em casos isolados, pode ocorrer desenvolvimento de exantema maculo-papular, pénfigo, exacerbação ou desenvolvimento de psoríase, exantema e enantema penfigoide ou liquenóide, eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson, necrose epidérmica tóxica, alopecia, onicólise ou fotossensibilidade. 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 este efeito também possa ocorrer com outros alérgenos.

- **Trato digestivo e sistema hepático:**

Excepcionalmente, podem ocorrer náuseas, elevação do nível sérico das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina, assim como icterícia coléستática. Raramente, podem ocorrer secreta da boca, glossite, reações inflamatórias da cavidade oral e do trato gastrointestinal, desconforto abdominal, dor gástrica (incluindo dor semelhante à dor gástrica), alterações digestivas, constipação, diarreia, vômitos e aumento dos níveis das enzimas pancreáticas. Em casos isolados, podem ocorrer pancreatite e danos hepáticos (incluindo insuficiência hepática aguda).

- **Reações hematológicas:**

Raramente, podem ocorrer redução leve (em casos isolados, grave) da contagem de hemácias, do teor de hemoglobina e da contagem de leucócitos e de plaquetas.

Em casos isolados, podem ocorrer agranulocitose, pancitopenia e depressão da medula óssea.

Reações hematológicas relacionadas aos inibidores da ECA são mais prováveis de ocorrer em pacientes com alteração da função renal, com doenças concomitantes do colágeno (por exemplo, lúpus eritematoso ou escleroderna) ou naqueles tratados com outros medicamentos que possam causar alterações no perfil hematológico (ver item Interações Medicamentosas e Advertências).

Em casos isolados, pode ocorrer anemia hemolítica.

- **Outras reações adversas:**

Excepcionalmente, pode ocorrer conjuntivite, assim como, raramente, câimbra muscular, redução da libido, perda do apetite ou alterações do paladar (por exemplo, o gosto metálico) e do olfato ou ainda perda parcial ou algumas vezes completa do paladar.

Em casos isolados, podem ocorrer vasculites, mialgia, artralgia, febre e eosinofilia, assim como contagem elevada de anticorpos antinucleares.

SUPERDOSE

A superdose pode causar vasodilatação periférica excessiva (com hipotensão acentuada e choque), bradicardia, alterações eletrolíticas e insuficiência renal.

Tratamento: Desintoxicação primária por meio de lavagem gástrica, administração de adsorventes e sulfato de sódio (se possível, durante os primeiro 30 minutos). Em caso de hipotensão, deve-se considerar a administração de agonistas alfa-adrenérgicos (por exemplo, norepinefrina e dopamina) e de angiotensina II (angiotensinamida), adicionalmente à reposição hídrica e salina. Não existem dados disponíveis sobre a eficácia de diurese forçada, alterações do pH urinário, hemofiltração ou diálise para o aumento da velocidade de eliminação do **ramipril** ou do ramiprilato. Caso a diálise ou a hemofiltração sejam consideradas, ver item Contra-indicações.

“Para sua segurança, não descarte a bula e o cartucho até o uso total deste medicamento”. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. M.S.: 1.0047.0443

Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha
CRF-PF nº 16.006

Fabricado por:
Novartis (Bangladesh) Limited
Squibb Road - Tongi, Gazipur – Bangladesh

 **SANDOZ**[®]

Uma decisão saudável

Importado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira



Código: 46003095 Dimensões: 210 x 400mm