

NAPRIX ®

ramipril

2,5 mg, 5 mg ou 10 mg

comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos contendo 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg de ramipril. Embalagens com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de NAPRIX ® 2,5 mg contém:

ramipril2,5 mg

excipientes q.s.p.1 comprimido

(lactose, amido, celulose microcristalina, povidona e estearato de magnésio).

Cada comprimido de NAPRIX ® 5,0 mg contém:

ramipril5 mg

excipientes q.s.p.1 comprimido

(lactose, amido, celulose microcristalina, povidona, estearato de magnésio e óxido férrico).

Cada comprimido de NAPRIX ® 10 mg contém:

ramipril10 mg

excipientes q.s.p.1 comprimido

(manitol, amido, celulose microcristalina, povidona, estearato de magnésio, carmelose sódica, dióxido de silício, fosfato de sódio monobásico e óxido férrico).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

NAPRIX ® é um anti-hipertensivo que promove a queda dos níveis elevados da pressão arterial e também outros efeitos protetores do coração e dos vasos sanguíneos. O início esperado de sua ação é de 1 a 2 horas, com pico de ação entre 3 e 6 horas, mantendo-se por 24 horas.

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

PRAZO DE VALIDADE

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Este medicamento não é indicado para mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Antes de iniciar o tratamento com NAPRIX ® certifique-se de que não está grávida. Durante o tratamento com NAPRIX ® utilize algum método contraceptivo; converse com seu médico.

Em caso de suspeita de gravidez, fale imediatamente com seu médico.

Caso você pretenda engravidar durante o tratamento com ramipril, primeiramente converse com seu médico para que ele substitua seu tratamento por outro que não seja da mesma classe de ramipril (inibidores da enzima de conversão de angiotensina), para que não haja risco de dano ao feto.

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

Lactação

Caso você esteja amamentando e precise utilizar ramipril, você deve parar a amamentação para que a criança não receba a medicação através do leite materno. Converse antes com seu médico. Informe ao médico se estiver amamentando.

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

NAPRIX ® deve ser tomado com um pouco de líquido (aproximadamente meio copo de água) e sem mastigar

Você pode tomar NAPRIX ® antes, durante ou após as refeições.

Caso você tenha esquecido de tomar uma dose do medicamento, tome assim que lembrar. Porém, se já estiver próximo de tomar a dose seguinte, espere até o horário habitual; tome o medicamento normalmente e ignore a dose que você esqueceu. Não tome duas doses simultaneamente.

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

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações adversas como: ânsia de vômito, tontura, dor de cabeça, bem como quaisquer outros sinais ou sintomas.

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

- Você não deve ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento, pois poderá reduzir seu nível de atenção, prejudicando-o em tarefas como operar máquinas e dirigir veículos.
- Converse com seu médico antes de utilizar outros medicamentos, principalmente vitaminas ou fitoterápicos (remédios à base de plantas).

Avise seu médico

- Se você utiliza outros medicamentos para controle da pressão arterial, como atenolol, metoprolol, lisinopril, etc.;
- Se você utiliza algum tipo de diurético como amilorida, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, etc.;
- Antes de utilizar suplementos ou substitutos do sal que contenham potássio;
- Se você faz tratamento com algum outro medicamento que pode causar sonolência, como remédios para insônia, alergia ou gripe, narcóticos para alívio de dor ou sedativos;
- Se você utiliza algum remédio para dor ou inflamação como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, paracetamol, diclofenaco, piroxicam;
- Se você utiliza lítio ou algum medicamento via oral para controle do diabetes.

Se você ingerir alimentos com muito sal, pode ocorrer diminuição do efeito de NAPRIX ® na redução da sua pressão sanguínea.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

CONTRA-INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Este medicamento é contra-indicado para pacientes com reações alérgicas ao ramipril ou a quaisquer componentes da formulação e não deve ser administrado a pacientes com:

- História de edema (inchaço) de face, lábios, língua, glote e/ou laringe.
- Estreitamento bilateral da artéria renal ou unilateral, se o paciente tiver um único rim.

- Pressão baixa ou condição circulatória instável.
- Durante gravidez e amamentação.

Seu médico deve saber se você tem hipertensão arterial grave, ou utiliza algum outro medicamento para controle da pressão, ou se sofre de alguma doença do coração;

- Avise seu médico se você tem lúpus, doença no fígado ou nos rins;
- Avise seu médico antes de se submeter a qualquer tipo de cirurgia, antes de tratar alergias, ou se você faz diálise;
- Este medicamento pode causar tontura; evite dirigir, operar máquinas ou qualquer tipo de tarefa perigosa ou que exija atenção, caso você não esteja se sentindo alerta;
- Avise imediatamente seu médico em caso de suspeita de infecção, ou caso apresente febre ou dor de garganta;
- Avise seu médico ou dentista que você utiliza ramipril. Pode ser que você tenha que parar de tomar ramipril por alguns dias antes de alguma cirurgia ou exame médico;
- Você deve avisar seu médico caso apresente desidratação, transpiração excessiva, diarreias ou vômitos, pois poderá perder grande quantidade de líquido e sofrer queda acentuada da pressão sanguínea, o que pode levar a tontura ou desmaios;

O tratamento com este medicamento necessita de supervisão médica regular, seu médico pode precisar avaliar várias funções como:

- medida regular da pressão sanguínea, principalmente no início do tratamento, após o aumento da dose ou quando da introdução ou aumento da dose de outros antihipertensivos;
- avaliação das funções renais, especialmente nas primeiras semanas de tratamento e principalmente em pacientes com doenças ou alterações renais ou em transplantados;
- avaliação dos níveis de potássio, nos pacientes com doença renal ou que utilizam medicamentos poupadores de potássio;
- avaliação dos níveis de sódio em pacientes que utilizam diuréticos;
- exame de sangue inicial para controle dos glóbulos brancos;
- exame de sangue em caso de suspeita de infecção ou sinais de imunodeficiência (febre, amigdalite, aumento de gânglios), ou sinais de lesões na pele e mucosas ou sangramento de gengiva;

Em caso de inchaço no rosto ou língua, dificuldade para engolir ou respirar, o médico deve ser imediatamente avisado e o paciente deve suspender a próxima dose de ramipril.

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

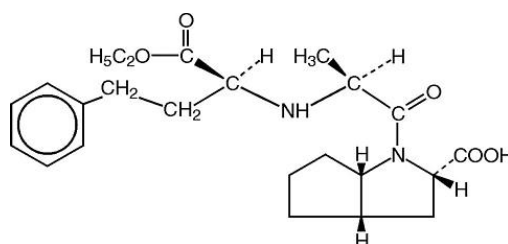
NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

O ramipril é um pró-farmaco metabolizado pelo fígado para ramiprilato, forma ativa de um potente inibidor da ECA. Sua fórmula empírica é $C_{23}H_{32}O_5$ e o peso molecular 416,5.

Sua fórmula estrutural é:



ramipril

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

O ramiprilato, metabólito ativo do pró-fármaco ramipril, inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA). No plasma e tecidos; esta enzima catalisa a conversão da angiotensina I em angiotensina 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 levam à vasodilatação.

Como a angiotensina II também estimula a secreção de aldosterona, o ramiprilato promove redução da secreção de aldosterona. O aumento da atividade da bradicinina contribui, provavelmente, para os efeitos cárdio-protetor e endotélio-protetor observados em estudos com animais; ainda não está estabelecida a relação destes efeitos com certas reações adversas, como por exemplo, tosse irritativa.

Os inibidores da ECA são eficazes mesmo em pacientes com hipertensão de renina baixa. A resposta média ao inibidor da ECA em monoterapia é menor em pacientes negros e hipertensos com renina baixa.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

A administração de ramipril promove 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 a pacientes com hipertensão promove redução da pressão sangüínea, 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 1 ou 2 horas da administração oral de dose única, sendo que o efeito máximo é alcançado 3 a 6 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 3 a 4 semanas. Foi demonstrado que o efeito anti-hipertensivo é sustentado em tratamentos prolongados por dois anos. A interrupção abrupta de ramipril não produz aumento rebote da pressão sangüínea.

O estudo AIRE demonstrou que o ramipril reduziu o risco de mortalidade em 27% quando comparado ao placebo, em pacientes com evidência clínica de insuficiência cardíaca que iniciaram o tratamento 3 a 10 dias após infarto agudo do miocárdio. Sub-análises deste estudo revelaram que os riscos de morte súbita e da progressão de insuficiência cardíaca para severa/resistente apresentou redução de 30% e 23%, respectivamente. Adicionalmente, a necessidade de hospitalização devido à insuficiência cardíaca foi reduzida em 26%.

Em pacientes com nefropatia manifesta, diabéticos ou não-diabéticos, ramipril reduz a taxa de progressão da insuficiência renal e da evolução para o estágio de insuficiência renal terminal, bem como a necessidade de diálise ou transplante renal. Em pacientes com nefropatia incipiente, diabéticos ou não-diabéticos, ramipril reduz a taxa de excreção de albumina na urina (albuminúria).

O estudo HOPE (Avaliação do efeito preventivo sobre o coração), teve duração de cinco anos, foi conduzido em pacientes com 55 anos ou mais, com risco cardiovascular aumentado devido à existência de doenças vasculares (doença coronária, acidente vascular cerebral ou doença vascular periférica) ou ainda diabéticos com pelo menos um fator de risco adicional (microalbuminúria, hipertensão, colesterol elevado, baixos níveis de HDL colesterol, tabagismo); ramipril foi administrado juntamente com o tratamento padrão a 4.645 pacientes com o objetivo de prevenção. Este estudo mostrou que ramipril reduz de maneira significativa a incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte causada por doenças cardiovasculares.

Além disso, ramipril reduz a mortalidade total, bem como a necessidade de revascularização do miocárdio e inibe o desenvolvimento e a progressão da insuficiência cardíaca. Na população geral e em diabéticos, ramipril reduz o risco de desenvolvimento de nefropatia. O ramipril também reduz a ocorrência de microalbuminúria. Estes efeitos foram observados tanto em pacientes hipertensos como normotensos.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorção

O ramipril é rapidamente absorvido após administração oral. Como foi determinado através da recuperação da radioatividade na urina, que representa apenas uma das vias de eliminação, a absorção de ramipril é de pelo menos 56%.

As concentrações plasmáticas máximas de ramipril são atingidas dentro de 1 hora após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas de ramiprilato são atingidas em 2 a 4 horas após a administração oral de ramipril. A administração de ramipril com alimentos não altera significativamente sua absorção.

Metabolismo

O pró-fármaco ramipril passa por extensa metabolização hepática pré-sistêmica, essencial para a formação do ramiprilato, único metabólito ativo do fármaco (por meio de hidrólise, que ocorre predominantemente no fígado). Adicionalmente a esta ativação em 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 biodisponibilidade 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% comparada à sua disponibilidade após administração intravenosa das mesmas doses.

A alteração da função hepática retarda a ativação de ramipril a ramiprilato quando são administradas doses elevadas (10 mg) de ramipril, resultando na elevação do nível plasmático de ramipril e na diminuição da eliminação de ramiprilato.

Assim como em pessoas saudáveis e hipertensos, também não foi observado acúmulo relevante de ramipril e ramiprilato após administração oral de 5 mg de ramipril uma vez ao dia, durante 2 semanas, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição sistêmica de ramipril é de aproximadamente 90 L e o volume de distribuição sistêmica relativa do ramiprilato é de aproximadamente 500 L.

Em estudos *in vitro*, o ramiprilato demonstrou constantes inibitórias gerais de 7 pmol/L e meia-vida de dissociação da ECA de 10,7 horas, indicativos de alta potência.

As taxas de ligação do ramipril e do ramiprilato às proteínas plasmáticas são de aproximadamente 73% e 56%, respectivamente.

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

Eliminação

Após administração oral de 10 mg de ramipril radiomarcado, aproximadamente 40% da radioatividade total é excretada nas fezes e cerca de 60% na urina. Após administração intravenosa de ramipril, 50 a 60% da dose foi detectada na urina (como ramipril e seus metabólitos); aproximadamente 50% foi eliminada aparentemente por vias não-renais. Após 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 administração oral de 5 mg de ramipril a pacientes com drenagem de vias biliares, aproximadamente a mesma quantidade de ramipril e seus metabólitos foi excretada pela urina e pela bile nas primeiras 24 horas.

Entre 80 e 90% dos metabólitos encontrados na urina e na bile foram identificados como ramiprilato ou metabólitos do ramiprilato. Ramipril glicuronídeo e ramipril dicetopiperazina representaram 10 a 20% da quantidade total de metabólitos, enquanto que a quantidade de ramipril não metabolizado foi de aproximadamente 2%.

A meia-vida de eliminação do ramipril é de aproximadamente 1 hora.

A queda das concentrações plasmáticas do ramiprilato é polifásica. A meia-vida de distribuição inicial e da fase de eliminação é de aproximadamente 3 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 4 a 5 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 de ramipril promove concentrações plasmáticas de ramiprilato no estado de equilíbrio após aproximadamente 4 dias. A meia-vida "efetiva", que é relevante para a determinação da dose, é de 13 a 17 horas quando da administração de doses múltiplas.

A excreção renal do ramiprilato é reduzida em pacientes com alterações da função renal e o *clearance* renal do ramiprilato é proporcionalmente relacionado ao *clearance* da creatinina. Isso resulta na elevação das concentrações plasmáticas de ramiprilato, que se reduz de maneira mais lenta do que em pessoas com função renal normal.

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

INDICAÇÕES

NAPRIX® é indicado para:

- Hipertensão arterial.
- Insuficiência cardíaca.
- 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 cardiovascular e redução da necessidade de realização de procedimentos de revascularização, em pacientes com alto risco cardiovascular, como coronariopatia manifesta (com ou sem antecedentes de infarto do miocárdio), acidente vascular cerebral ou de doença arterial obstrutiva periférica.
- Prevenção de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular, em pacientes diabéticos.
- Prevenção da progressão de microalbuminúria e nefropatia manifesta.

CONTRA-INDICAÇÕES

NAPRIX® não deve ser utilizado:

- em pacientes com hipersensibilidade ao ramipril, à qualquer outro inibidor da ECA ou a qualquer um dos componentes da formulação;
- em pacientes com história de angioedema;
- em pacientes com estenose de artéria renal hemodinamicamente significativa, bilateral ou unilateral em caso de rim único;
- por pacientes durante hemodiálise de alto fluxo;
- em pacientes com quadro hipotensivo ou hemodinamicamente instável.
- durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez e durante a amamentação;

Deve-se evitar o uso concomitante de inibidores da ECA e tratamentos extracorpóreos nos quais o sangue entre em contato com superfícies carregadas negativamente, pois podem ocorrer reações anafilactóides graves. Estes tratamentos extracorpóreos incluem diálises ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo: poliacrilonitrila) e aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

O tratamento com NAPRIX® requer acompanhamento médico regular.

Monitorização da função renal

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

- insuficiência cardíaca;
- doença vascular renal, incluindo pacientes com estenose de artéria renal hemodinamicamente significativa. Neste grupo de pacientes, mesmo pequenos aumentos da creatinina sérica podem ser indicativo de perda da função renal;
- alteração da função renal e transplante renal.

Monitorização eletrolítica

Recomenda-se monitorização regular do potássio sérico. Em pacientes com alteração da função renal, é necessária monitorização mais freqüente do potássio sérico.

Deve-se controlar periodicamente o nível de sódio no soro dos pacientes que estão em tratamento diurético concomitante.

Monitorização hematológica

A contagem de leucócitos deve ser monitorizada para detectar uma possível leucopenia. Avaliações mais freqüentes são recomendadas na fase inicial do tratamento, em pacientes com alteração da função renal, naqueles com doença do colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia) concomitante ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico.

Caso ocorra o desenvolvimento de angioedema durante o tratamento com inibidores da ECA, o mesmo deve ser interrompido e o médico informado imediatamente.

Angioedema da face, lábios, língua, glote ou laringe têm sido relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA. O tratamento emergencial do angioedema com risco de vida inclui administração imediata de epinefrina (administração subcutânea ou intravenosa lenta), acompanhado de monitorização do ECG e da pressão sangüínea. Recomenda-se hospitalização e monitorização do paciente por no mínimo 12 a 24 horas e alta hospitalar somente após o desaparecimento completo dos sintomas.

Angioedema intestinal

Angioedema intestinal foi relatado em pacientes tratados com inibidores da ECA. Esses pacientes apresentaram dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito); e em alguns casos também ocorreu angioedema facial. Os sintomas de angioedema intestinal foram resolvidos após a interrupção da administração de inibidores da ECA.

Dirigindo veículos ou realizando outras tarefas que requeiram atenção

Algumas reações adversas (por exemplo: alguns sintomas de redução da pressão sangüínea, como superficialização de consciência e vertigem) podem prejudicar a habilidade de concentração e reação do paciente e, portanto, constituem risco em situações em que estas habilidades são importantes (por exemplo: dirigir veículos ou operar máquinas).

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de NAPRIX® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Os portadores das seguintes afecções deverão ser supervisionados cuidadosamente: hipertensão maligna, insuficiência cardíaca grave, pacientes desidratados, estenose da artéria renal, estenose aórtica, estenose mitral, disfunção hepática e hipercalemia. Recomenda-se que nesses casos o tratamento seja feito com medidas adicionais que previnam redução acentuada da pressão arterial.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco na gravidez: **D** (2º e 3º trimestre)

NAPRIX® não deve ser administrado durante a gravidez. Portanto, a gravidez deve ser evitada nos casos em que o tratamento com inibidores da ECA for indispensável.

O tratamento com NAPRIX® deve ser interrompido, por exemplo, com a substituição por outra forma de tratamento em pacientes que pretendem engravidar.

Se a paciente engravidar durante o tratamento, NAPRIX® deve ser substituído assim que possível por outro tratamento sem inibidores da ECA. Caso contrário, existe risco de dano fetal. Não é conhecida se a exposição limitada somente ao primeiro trimestre de gravidez pode causar dano fetal.

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

Lactação

Caso o tratamento com NAPRIX® seja necessário durante a lactação, a paciente não deve amamentar, evitando que o lactente receba quantidades pequenas de ramipril por meio do leite materno.

GRUPOS DE RISCO

Pacientes com sistema renina-angiotensina hiperativado

São recomendados cuidados especiais pois estes pacientes têm risco de queda acentuada da pressão sanguínea e deterioração da função renal devido à inibição da ECA, especialmente quando for administrado um diurético concomitante com um inibidor da ECA. Em ambos os casos deve-se monitorar rigorosamente a pressão sanguínea.

A ativação significativa 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 em sua forma grave ou em tratados com outros agentes que apresentem potencial anti-hipertensivo.
- em pacientes com disfunção valvar hemodinamicamente significativa (por exemplo: estenose aórtica ou mitral) O tratamento com inibidores da ECA deve ser iniciado com cautela.
- em pacientes com estenose da artéria renal hemodinamicamente significativa, O tratamento com inibidores da ECA deve ser iniciado com cautela. A interrupção 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 a diminuição da dose de diurético não for possível, o tratamento com inibidores da ECA deve ser iniciado com cautela.
- em pacientes que apresentem ou possam desenvolver alterações (como resultado da ingestão insuficiente de sais ou líquidos, ou de diarreia, vômito ou sudorese excessiva, nos casos em que a reposição de sal ou líquidos for inadequada) o tratamento com inibidores da ECA deve ser feito com cautela.

Geralmente recomenda-se que, quadros de desidratação, hipovolemia ou deficiência de sal sejam corrigidos antes do início do tratamento (em pacientes com insuficiência cardíaca, entretanto, isto deve ser cuidadosamente avaliado em relação ao risco de sobrecarga de volume). Caso esta condição torne-se clinicamente relevante, o tratamento com NAPRIX® deve ser iniciado ou continuado somente se medidas apropriadas forem empregadas simultaneamente, prevenindo-se a queda excessiva da pressão arterial e a deterioração da função renal.

Pacientes com doenças hepáticas

Em pacientes com disfunção hepática, a resposta ao tratamento com NAPRIX® pode estar reduzida ou aumentada. Adicionalmente, em pacientes com cirrose hepática grave, edema e/ou ascite, o sistema renina-angiotensina pode estar significativamente ativado; portanto, deve-se ter cautela no tratamento destes pacientes.

Pacientes com risco de queda acentuada da pressão sanguínea

A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial em pacientes que apresentem risco de queda acentuada da pressão sanguínea (ex. pacientes com estenose grave de artérias coronárias ou cerebrais).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contra-indicadas: tratamento extracorpóreo em que o sangue entra em contato com superfícies carregadas negativamente, como diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo: membranas de poliácrlonitrila) e aferese de lipoproteína de baixa densidade com sulfato de dextrano: risco de reações anafilactóides graves.

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

Agentes anti-hipertensivos (por exemplo: diuréticos) e outras substâncias com potencial anti-hipertensivo (por exemplo: nitratos, antidepressivos tricíclicos e anestésicos): a potencialização do efeito anti-hipertensivo pode ser precipitada. Recomenda-se monitorização regular do sódio sérico em pacientes recebendo diuréticos concomitantemente.

Vasoconstritores simpatomiméticos: podem reduzir o efeito anti-hipertensivo de NAPRIX®. Recomenda-se monitorização cuidadosa da pressão sanguínea.

Alopurinol, Imunossupressores, corticosteróides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o perfil hematológico: aumento da probabilidade de ocorrência de reações hematológicas.

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

Agentes antidiabéticos (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 antidiabéticos. Portanto, recomenda-se monitorização da glicemia durante a fase inicial da co-administração.

Ciclosporina: pode ocorrer insuficiência renal;

Trimetoprima: pode ocorrer hipercalemia severa;

Azatioprima: poderá ocorrer leucopenia e anemia devido à mielossupressão;

Diuréticos tiazídicos: pode ocorrer hipotensão postural severa.

Antiinflamatórios não-esteroidais (por exemplo: indometacina) e ácido acetilsalicílico: a atenuação do efeito anti-hipertensivo do NAPRIX® pode ser precipitada. Adicionalmente, o tratamento concomitante com inibidores da ECA e AINEs (antiinflamatórios não-esteroidais) 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. NAPRIX® pode potencializar o efeito do álcool.

Sal: ingestão aumentada de sal pode atenuar o efeito anti-hipertensivo de NAPRIX®.

Terapia dessensibilizante: a possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilatóides causadas pelo veneno dos insetos estão aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que este efeito também possa ocorrer com outros alérgenos.

Alimentos : a absorção NAPRIX® não é significativamente afetada por alimentos.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

As reações mais freqüentemente relatadas foram observadas principalmente no início do tratamento; foram, em geral, leves e desapareceram durante o tratamento.

Como NAPRIX® é um anti-hipertensivo, muitas das reações adversas são efeitos secundários à redução da pressão sangüínea, que resultam na contra-regulação adrenérgica ou hipoperfusão dos órgãos. Numerosos outros efeitos (por exemplo: efeitos sobre o balanço eletrolítico, certas reações anafilatóides ou reações inflamatórias das membranas mucosas) são causados 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 de consciência ou diminuição da capacidade de reação.

Sintomas leves e reações como edema periférico, rubor, vertigem, zumbidos, fadiga, nervosismo, depressão, tremor, agitação, alterações visuais, alterações do sono, confusão, ansiedade, disfunção erétil transitória, palpitações, sudorese, alterações auditivas, sonolência, alteração da regulação ortostática, reações graves como angina do peito, arritmias cardíacas e síncope são raras.

Raramente pode ocorrer edema angioneurótico devido à inibição da ECA e, neste caso, o tratamento deve ser imediatamente interrompido. Os sinais de edema angioneurótico são, por exemplo, edema nas pálpebras, lábios, língua, glote (garganta), laringe. O edema angioneurótico na laringe, língua e garganta envolve risco e deve ser atendido imediatamente.

Pode ocorrer raramente 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.

Rim e balanço eletrolítico

Excepcionalmente, pode ocorrer aumento da uréia e da creatinina séricas (mais comum em associação com diuréticos) e alteração da função renal; e em casos isolados, progressão para insuficiência renal aguda.

Raramente pode ocorrer aumento do potássio sérico. Em casos isolados, pode ocorrer redução do sódio sérico, assim como deterioração de proteinúria pré-existente (embora inibidores da ECA geralmente reduzam a proteinúria) ou aumento da excreção urinária (em associação à melhora da função cardíaca).

Em pacientes com insuficiência renal poderá ocorrer redução de sódio sérico e aumento do potássio.

Em pacientes com doença vascular renal, como estenose grave da artéria renal ou insuficiência cardíaca concomitante, a queda de pressão sangüínea poderá levar à insuficiência renal.

Trato respiratório, reações anafiláticas/anafilactóides e cutâneas

Pode ocorrer tosse seca irritativa (não-produtiva). Esta tosse geralmente piora à noite e durante períodos de descanso (por exemplo, quando a pessoa está deitada), sendo mais freqüente em mulheres e não-fumantes.

Raramente podem ocorrer congestão nasal, sinusite, bronquite, rinite, broncoespasmo e dispnéia, e em caso de dificuldade respiratória, o paciente deverá receber atendimento médico.

Excepcionalmente pode ocorrer angioedema farmacologicamente mediado (a incidência de angioedema relacionado aos inibidores da ECA parece ser maior em negros). Reações graves deste tipo, reações anafiláticas ou anafilactóides ao ramipril ou a qualquer um dos outros componentes (não mediadas farmacologicamente) são raras.

Reações cutâneas e das mucosas, como exantema, prurido ou urticária são pouco comuns. Em casos isolados, pode ocorrer o desenvolvimento de exantema maculopapular, pêfigo, exarcebação psoriática, psoriasiforme, exantema e enantema penfigóide ou liquenóide, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, alopecia, onicólise ou fotossensibilidade.

A possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilactóides causadas pelo 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 das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina, assim como icterícia colestática. Raramente podem ocorrer secura da boca, glossite, reações inflamatórias da cavidade oral e do trato gastrintestinal, desconforto abdominal, dor gástrica, alterações digestivas, constipação, diarreia, náuseas, vômito e aumento dos níveis das enzimas pancreáticas. Em casos isolados podem ocorrer pancreatite e danos hepáticos (incluindo insuficiência hepática aguda).

Reações hematológicas

Raramente pode ocorrer redução leve (eventualmente grave) da contagem de hemácias, conteúdo de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas. Em casos isolados, podem ocorrer agranulocitose, neutropenia, eosinofilia, pancitopenia e depressão da medula óssea.

Reações hematológicas relacionadas aos inibidores da ECA são mais prováveis em pacientes com alteração da função renal, doença concomitante do colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia), ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações do perfil hematológico

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 e alterações do paladar (por exemplo: gosto metálico) e do olfato ou 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. O mesmo também pode ocorrer após a primeira dose de diurético complementar ou com o aumento de sua dose. Estes eventos são mais prováveis nos portadores de insuficiência cardíaca grave, hipertensão maligna e naqueles previamente tratados com diuréticos ou que tiveram perda de líquido e eletrólitos (diarreia, vômitos, etc).

Exames de laboratório

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de ramipril em exames laboratoriais.

POSOLOGIA

A posologia é baseada no efeito desejado e na tolerabilidade dos pacientes ao medicamento. O tratamento com NAPRIX® é geralmente a longo prazo. A duração do tratamento deve ser determinada pelo médico.

Tratamento da hipertensão arterial

Recomenda-se que NAPRIX® seja administrado uma vez ao dia, na dose inicial de 2,5 mg e, dependendo da resposta, pode-se aumentar para 5 mg em intervalos de 2 a 3 semanas. A dose usual de manutenção é 2,5 mg, 5mg ou 10 mg de NAPRIX® diariamente.

Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva

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

Tratamento após infarto agudo do miocárdio

A dose inicial recomendada é 5 mg de NAPRIX® diariamente, dividida em uma ou duas tomadas: uma pela manhã e outra à noite. Se o paciente não tolerar esta dose inicial, recomenda-se 1,25 mg duas vezes ao dia, durante dois dias. Nos dois casos, dependendo da resposta, a dose poderá ser aumentada. A dose-alvo recomendada é de 10 mg de NAPRIX®.

A experiência no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca grave (NYHA IV) imediatamente após infarto do miocárdio ainda é insuficiente. Caso seja decidido o tratamento destes pacientes, recomenda-se iniciar com a menor dose possível, ou seja, 1,25 mg de NAPRIX®, uma vez ao dia. O aumento da dose deve ser realizado mediante cuidadosa avaliação e controle.

Tratamento de nefropatia manifesta ou incipiente

A dose inicial recomendada é de 1,25 mg de NAPRIX® uma vez ao dia. Dependendo da resposta, a dose pode ser aumentada. Recomenda-se que a dose seja dobrada em intervalos de 2 a 3 semanas.

Doses acima de 5 mg de NAPRIX® uma vez ao dia não foram avaliadas adequadamente em estudos clínicos controlados.

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

Recomenda-se a administração de uma dose inicial de 2,5 mg de ramipril (NAPRIX® 2,5 mg) uma vez ao dia. A dose deve ser gradualmente aumentada, dependendo da tolerabilidade do paciente; em intervalos de três semanas, aumentar a dose para 5 mg e 10 mg de ramipril.

Dose usual de manutenção: 10 mg/dia de NAPRIX®.

Pacientes com insuficiência renal grave, definidos por um *clearance* de creatinina < 0,6 mL/segundo, não foram adequadamente avaliados.

Populações especiais

Uso em Insuficiência Renal: pacientes com *clearance* de creatinina entre 50 e 20 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea, devem receber uma dose inicial de 1,25 mg de NAPRIX®. A dose máxima diária recomendada nesses pacientes é de 5 mg de NAPRIX®.

Quando a deficiência de sal ou líquido não estiver completamente corrigida, em hipertensos graves ou pacientes nos quais um quadro de hipotensão constitua risco particular (por ex.: estenose significativa de artérias coronárias ou cerebrais), uma dose diária inicial reduzida de 1,25 mg de NAPRIX® deve ser considerada.

Pacientes tratados previamente com diuréticos, devem interromper a terapia com o diurético 2 a 3 dias antes do início do tratamento com NAPRIX®; ou a dose do diurético pode ser reduzida gradativamente. Geralmente, a dose inicial em pacientes tratados previamente com diurético é de 1,25 mg de NAPRIX®.

Uso em Insuficiência hepática : a resposta ao tratamento com NAPRIX ® pode estar aumentada ou diminuída nestes pacientes. O início do tratamento com NAPRIX ® deverá ser acompanhado por cuidadosa supervisão médica. A dose máxima diária recomendada nesses pacientes é de 2,5 mg de NAPRIX ®.

Uso em idosos : pode ser iniciado com dose de 1,25 mg ou 2,5 mg de NAPRIX ®.

Uso em crianças : Não existem dados suficientes disponíveis sobre o uso de ramipril em crianças.

SUPERDOSE

Sintomas

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 primeiros 30 minutos). Em caso de hipotensão, a administração de agonistas alfa1-adrenérgicos (por exemplo: norepinefrina e dopamina) ou angiotensina II (angiotensinamida) deve ser considerada em adição à reposição hídrica e salina.

Não existem dados disponíveis sobre a eficácia de diurese forçada, alteração do pH urinário, hemofiltração ou diálise no aumento da velocidade de eliminação do ramipril ou do ramiprilato.

PACIENTES IDOSOS

Alguns pacientes idosos podem ser especialmente responsivos ao tratamento com inibidores da ECA. Recomenda-se avaliação da função renal no início do tratamento.

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

MS nº: 1.0033.0086

Farmacêutica Responsável:

Cíntia Delphino de Andrade CRF-SP nº 25.125

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA

Rua Raul Pompéia, 1071 – São Paulo – SP

CEP 05025-011

CNPJ: 61.230.314/0001-75

UNIDADE EMBU: Rua Alberto Correia Francfort, 88.

Embu – SP CEP 06807-461

CNPJ: 61.230.314/0005-07

INDÚSTRIA BRASILEIRA

www.libbs.com.br

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

Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.