

NAPRIX®
ramipril
Comprimidos 10 mg

USO ORAL
USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos com 10 mg de ramipril. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de NAPRIX® contém:

ramipril.....10 mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido
(amido, bicarbonato de sódio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, óxido férrico vermelho e povidona).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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 uma a duas horas, com pico de ação entre três e seis horas, mantendo-se por 24 horas.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

NAPRIX® pode ser utilizado para: tratamento de pressão arterial elevada; insuficiência cardíaca congestiva (ICC – tipo de doença no coração); redução da mortalidade em pacientes infartados; tratamento de nefropatias (tipo de doença nos rins) em pacientes com ou sem diabetes; prevenção de infarto, acidente vascular cerebral (AVC) ou morte devida a alguma doença de ordem cardiovascular; prevenção de infarto do miocárdio (IM), AVC ou morte por patologia cardiovascular em pacientes com diabetes.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

Você não deve utilizar NAPRIX® se tem ou já teve reações alérgicas ao ramipril ou a quaisquer componentes da formulação e não deve ser utilizado em 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.

Advertências e precauções

Seu médico deve saber se você tem hipertensão arterial grave, se utiliza algum outro medicamento para controle da pressão ou se sofre de alguma doença do coração, se você tem lúpus, doença no fígado ou nos rins. Avise ao seu médico ou dentista antes de se submeter a qualquer tipo de cirurgia ou exame médico; antes de tratar alergias ou se você faz diálise; em caso de suspeita de infecção ou caso apresente febre ou dor de garganta. Este medicamento pode causar tontura; evite dirigir, operar máquinas ou realizar qualquer tipo de tarefa perigosa ou que exija atenção, caso você não esteja se sentindo alerta. Você deve avisar ao 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 algumas funções, como: medida regular da pressão sanguínea, principalmente no início do tratamento, após o aumento da dose ou quando da introdução ou aumento da dose de outros anti-hipertensivos; avaliação renal, especialmente nas primeiras semanas de tratamento e principalmente em pacientes com doenças ou alterações renais ou em transplantados; níveis de potássio, nos pacientes com doença renal ou que utilizam medicamentos poupadores de potássio; níveis de sódio em pacientes que utilizam diuréticos; exame de sangue inicial para controle dos glóbulos brancos; exame de sangue em caso de suspeita de infecção ou sinais de imunodeficiência (febre, amidalite, aumento de gânglios) ou sinais de lesões na pele e mucosas ou sangramento de gengiva.

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

Interações com outros medicamentos, alimentos e testes laboratoriais

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 ao 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.

Risco de uso por via de administração não recomendada: este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada. Não há estudos dos efeitos se administrado pelas vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via oral.

Grupos de risco

Gravidez e lactação: 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. 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.

Lactação: caso 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 o seu médico e informe-o se estiver amamentando.

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

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

Uso em idosos: alguns pacientes idosos podem ser especialmente responsivos ao tratamento com medicamentos como ramipril (do tipo inibidor da enzima conversora de angiotensina – ECA), sendo recomendada avaliação da função renal no início do tratamento.

Pacientes com sistema renina-angiotensina hiperativado: são recomendados cuidados especiais no tratamento desses pacientes, devido ao risco de queda acentuada da pressão sanguínea e deterioração da função renal pela inibição da ECA, especialmente quando da administração conjunta de um inibidor da ECA com um diurético pela primeira vez ou quando do aumento de dose. Em ambos os casos, rigoroso controle da pressão sanguínea deve ser feito até que se exclua a possibilidade de queda acentuada da pressão sanguínea.

Pacientes com insuficiência hepática: nesses pacientes, 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 desses 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 e indesejável da pressão sanguínea (por exemplo, pacientes com obstruções de artérias coronarianas ou artérias cerebrais hemodinamicamente relevantes).

Este medicamento é contraindicado na faixa etária inferior a 13 anos de idade.

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

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

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

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

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

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

No caso de ingestão de uma grande quantidade deste medicamento poderão ocorrer vasodilatação periférica excessiva (grande redução da pressão arterial e choque), bradicardia (redução dos batimentos cardíacos), alterações eletrolíticas e insuficiência renal. Em caso de superdose acidental, procure atendimento médico de emergência levando a embalagem e a bula do medicamento. Enquanto aguarda socorro, permaneça deitado com as pernas elevadas.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem externa (cartucho).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ramiprilato, metabólito ativo do pró-fármaco ramipril, inibe a ECA. No plasma e nos tecidos, essa enzima catalisa a conversão da angiotensina I em angiotensina II, substância vasoconstritora ativa, assim como inibe 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 dessa secreção. 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 desses 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.

Descrição

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

Farmacodinâmica

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 em pacientes com hipertensão promove redução da pressão sanguínea, 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 de 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 ou quatro 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 sanguínea. 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 três a dez dias após infarto agudo do miocárdio (IAM). Subanálises desse estudo revelaram que os riscos de morte súbita e da progressão de insuficiência cardíaca para severa/resistente apresentaram redução de 30% e 23%, respectivamente. Adicionalmente, a necessidade de hospitalização devido à insuficiência cardíaca foi reduzida em 26%. Em pacientes com nefropatia manifesta, portadores de diabetes ou não portadores de diabetes, 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, portadores de diabetes ou não portadores de diabetes, ramipril reduz a taxa de excreção de albumina na urina (albuminúria). O estudo HOPE (avaliação do efeito preventivo sobre o coração), que 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, AVC ou doença vascular periférica) ou, ainda, portadores de diabetes 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. Esse estudo mostrou que o ramipril reduz de maneira significativa a incidência de IM, AVC ou morte causada por doenças cardiovasculares. Além disso, o 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 portadores de diabetes, ramipril reduz o risco de desenvolvimento de nefropatia. O ramipril também reduz a ocorrência de microalbuminúria. Esses efeitos foram observados tanto em pacientes hipertensos como normotensos.

Farmacocinética

Absorção: o ramipril é rapidamente absorvido após administração oral. Como foi determinado por meio 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 uma hora após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas de ramiprilato são atingidas em duas ou quatro 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 essa 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 mg 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 hipertensas, também não foi observado acúmulo relevante de ramipril e ramiprilato após administração oral de 5 mg de ramipril uma vez ao dia, durante duas semanas, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

Distribuição: após administração intravenosa, o volume de distribuição sistêmica de ramipril é de aproximadamente 90 litros e o volume de distribuição sistêmica relativa do ramiprilato é de aproximadamente 500 litros. Em estudos *in vitro*, o ramiprilato demonstrou constantes inibitórias gerais de 7 pmol/L e meia-vida de dissociação da ECA de 10,7 horas, indicativos de alta potência. As taxas de ligação de ramipril e ramiprilato às proteínas plasmáticas são de aproximadamente 73% e 56%, respectivamente. Em voluntários saudáveis, com idade entre 65 e 76 anos, os parâmetros farmacocinéticos de ramipril e 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) e aproximadamente 50% foi eliminada aparentemente por vias não renais. Após administração intravenosa de ramiprilato, aproximadamente 70% da substância e seus metabólitos foram encontrados 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 a quantidade de ramipril não metabolizado foi de aproximadamente 2%. A meia-vida de eliminação do ramipril é de aproximadamente uma hora. A queda das concentrações plasmáticas do ramiprilato é polifásica. A meia-vida de distribuição inicial e da fase de eliminação é de aproximadamente três horas, sendo 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 de ramipril promove concentrações plasmáticas de ramiprilato no estado de equilíbrio após aproximadamente quatro dias. A meia-vida "efetiva", que é relevante para a determinação da dose, é de 13 a 17 horas 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* de 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do ramipril está comprovada através dos estudos:

"Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators." (YUSUF, S. 2000; "Study Investigators").

"Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators." (HOPE 2000).

"ACE for whom? Implications for clinical practice of post-infarct trials" (WALSH, J. T. 1995).

INDICAÇÕES

NAPRIX® é indicado para: hipertensão arterial; insuficiência cardíaca; redução da mortalidade em paciente pós-IM; tratamento de nefropatia glomerular manifesta e nefropatia incipiente, em pacientes portadores de diabetes ou não portadores de diabetes; prevenção de IM, AVC 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 IM), AVC ou de doença arterial obstrutiva periférica; prevenção de IM, AVC ou morte cardiovascular, em pacientes portadores de diabetes; prevenção da progressão de microalbuminúria e nefropatia manifesta.

CONTRAINDICAÇÕES

NAPRIX® 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 angioedema; em pacientes com estenose de artéria renal hemodinamicamente significativa, bilateral ou unilateral em caso de rim único; em 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. Esses tratamentos extracorpóreos, incluem diálises ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo, poliacrilonitrila) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

NAPRIX® deve ser ingerido inteiro, sem mastigar e com uma quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo de água). NAPRIX® pode ser ingerido antes, durante ou após as refeições.

POSOLOGIA

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

Tratamento de hipertensão arterial: recomenda-se que ramipril seja administrado uma vez ao dia, na dose inicial de 2,5 mg e, dependendo da resposta, pode-se aumentar para 5mg em intervalos de duas a três semanas. A dose usual de manutenção é 2,5 mg, 5mg ou 10 mg de NAPRIX® diariamente.

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

Tratamento após IAM: a dose inicial recomendada é 5 mg de ramipril diariamente, dividida em uma ou duas tomadas: uma pela manhã e outra à noite. Se o paciente não tolerar essa 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 paliativamente. A dose-alvo recomendada é de 10 mg de NAPRIX®. A experiência no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca grave (NYHA IV) imediatamente após IM ainda é insuficiente. Caso seja decidido o tratamento desses pacientes, recomenda-se iniciar com a menor dose possível, ou seja, 1,25 mg de ramipril 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 ramipril uma vez ao dia. Dependendo da resposta, a dose pode ser aumentada. Recomenda-se que a dose seja dobrada em intervalos de duas a três semanas. Doses acima de 5 mg de NAPRIX® uma vez ao dia não foram avaliadas adequadamente em estudos clínicos controlados.

Prevenção de IM, AVC ou morte cardiovascular e redução da necessidade de revascularização em pacientes de alto risco cardiovascular; prevenção de IM, AVC ou morte cardiovascular em pacientes portadores de diabetes 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 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/d de NAPRIX®.

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

Populações especiais

Uso em insuficiência renal: pacientes com *clearance* de creatinina 50-20 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea devem receber uma dose inicial de 1,25 mg de ramipril. A dose máxima diária recomendada nesses pacientes é de 5 mg de ramipril. Quando a deficiência de sal ou líquido não estiver completamente corrigida, em hipertensos graves ou pacientes nos quais o quadro de hipotensão constitua risco particular (por exemplo, em estenose significativa de artérias coronárias ou cerebrais), uma dose diária inicial reduzida de 1,25 mg de ramipril deverá ser considerada. Pacientes tratados previamente com diuréticos devem interromper a terapia com o diurético dois a três 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 ramipril.

Uso em insuficiência hepática: a resposta ao tratamento com NAPRIX® pode estar aumentada ou diminuída nesses 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 ramipril.

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

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

ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES

O tratamento com NAPRIX® requer acompanhamento médico regular.

Monitoração da função renal: recomenda-se monitoração da função renal, principalmente nas primeiras semanas de tratamento com inibidores da ECA. Monitoração cuidadosa é particularmente necessária em pacientes com: insuficiência cardíaca; doença vascular renal, incluindo pacientes com estenose de artéria renal hemodinamicamente significativa. Nesse grupo de pacientes, mesmo pequenos aumentos da creatinina sérica podem ser indicativos de perda da função renal; alteração da função renal e transplante renal.

Monitoração eletrolítica: recomenda-se monitoração regular do potássio sérico. Em pacientes com alteração da função renal, é necessária monitoração mais frequente do potássio sérico. Deve-se controlar periodicamente o nível de sódio no soro dos pacientes que estão em tratamento diurético concomitante.

Monitoração hematológica: a contagem de leucócitos deve ser monitorada para detectar uma possível leucopenia. Avaliações mais frequentes 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, a medicação deverá ser interrompida e o médico, informado imediatamente. Angioedema de face, lábios, língua, glote ou laringe tem sido relatado 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 monitoração do eletrocardiograma (ECG) e da pressão sanguínea. Recomenda-se hospitalização e monitoração do paciente por no mínimo 12-24 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, sintomas de redução da pressão sanguínea como superficialização de consciência e vertigem) podem prejudicar a habilidade de concentração e reação do paciente e, portanto, constituem risco em situações em que essas habilidades são importantes (por exemplo, dirigir veículos ou operar máquinas).

Afeções que exigem supervisão: os portadores das seguintes afeções deverão ser supervisionados cuidadosamente: hipertensão maligna, insuficiência cardíaca grave, desidratação, 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.

Risco de uso por via de administração não recomendada: este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada. Não há estudos dos efeitos se administrado pelas vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via oral.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

Estudos prolongados em ratos e camundongos não demonstraram nenhuma indicação de efeito tumorigênico. 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 resposta neoplásica ou pré-neoplásica. Testes extensivos de mutagenicidade com vários sistemas de testes demonstraram que o ramipril não apresenta nenhuma propriedade mutagênica ou genotóxica. Estudos de toxicidade reprodutiva foram conduzidos em ratos, coelhos e macacos e não evidenciaram nenhuma propriedade teratogênica. A fertilidade não foi alterada nas fêmeas ou nos machos. Doses de ramipril ≥ 50 mg/kg/d de peso corpóreo administradas em ratas durante o período fetal e amamentação produziram na prole danos renais irreversíveis (dilatação da pélvis renal). Quando inibidores da ECA foram administrados em mulheres durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez, foram observados efeitos tóxicos nos fetos e recém-

nascidos, incluindo – às vezes em conjunto com oligodrômios (provavelmente como resultado de alteração da função renal fetal) – deformidades crânio-faciais, hipoplasias pulmonares, contraturas nos membros fetais, hipotensão, anúria, insuficiência renal irreversível ou reversível, e óbito. Também foram relatados partos prematuros, crescimento intrauterino retardado e persistência do ducto de Botallo. Entretanto, não se sabe se esses fenômenos são consequência da exposição aos inibidores da ECA.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **D** (segundo e terceiro 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 se sabe se a exposição limitada somente no primeiro trimestre de gravidez pode causar dano fetal.

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.

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes com sistema renina-angiotensina hiperativado: são recomendados cuidados especiais, pois esses 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 tratamento 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 subitem "Monitoração da função renal"); 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, isso deve ser cuidadosamente avaliado em relação ao risco de sobrecarga de volume). Caso essa 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 desses 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 (por exemplo, pacientes com estenose grave de artérias coronárias ou cerebrais).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas: 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 poliacrilonitrila), e aférese de LDL com sulfato de dextrano, com risco de reações anafilactoides 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 monitoração 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 monitoração regular do sódio sérico em pacientes recebendo diuréticos concomitantemente.

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

Alopurinol, imunossuppressores, corticosteroides, 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. Essa redução pode levar ao aumento dos níveis séricos de lítio e aumento da toxicidade relacionada ao lítio. Portanto, os níveis de lítio devem ser monitorados.

Agentes antidiabéticos (por exemplo, insulina e derivados de sulfonilureia): os inibidores da ECA podem reduzir a resistência à insulina. Em casos isolados, essa redução pode causar reações hipoglicêmicas em pacientes tratados concomitantemente com antidiabéticos. Portanto, recomenda-se monitoração da glicemia durante a fase inicial da coadministração.

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.

Anti-inflamatórios não esteroidais (por exemplo, indometacina) e ácido acetilsalicílico: a atenuação do efeito anti-hipertensivo de NAPRIX® pode ser precipitada. Adicionalmente, o tratamento concomitante com inibidores da ECA e anti-inflamatórios não esteroidais (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. 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 anafilactoides causadas pelo veneno dos insetos estão aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que esse efeito também possa ocorrer com outros alérgenos.

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

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações mais frequentemente 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 sanguínea, que resultam na contrarregulação adrenérgica ou hipoperfusão dos órgãos. Numerosos outros efeitos (por exemplo, efeitos sobre o balanço eletrolítico, certas reações anafilactoides ou reações inflamatórias das membranas mucosas) são causados pela inibição da ECA ou por outras ações farmacológicas comuns a essa classe de fármacos.

Sistema cardiovascular e sistema nervoso: excepcionalmente, podem ocorrer sintomas e reações leves, como cefaleia, 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 e reações graves como angina do peito, arritmias cardíacas e síncope são raras. Raramente, pode ocorrer edema angioneurótico devido à inibição da ECA e, nesse 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, IM, ataque isquêmico transitório, AVC 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 ureia 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 sanguínea poderá levar à insuficiência renal.

Trato respiratório, reações anafiláticas/anafilactoides e cutâneas: pode ocorrer tosse seca irritativa (não produtiva), que, geralmente, piora à noite e durante períodos de descanso (por exemplo, quando a pessoa está deitada), sendo mais frequente em mulheres e não fumantes. Raramente podem ocorrer congestão nasal, sinusite, bronquite, rinite, broncoespasmo e dispneia, 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 desse tipo, reações anafiláticas ou anafilactoides 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, pênfigo, exacerbação psoriática, psoriasiforme, exantema e enantema penfigoide ou liquenoide, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, alopecia, onicólise ou fotossensibilidade. A possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilactoides causadas pelo veneno de insetos podem ser aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que esse efeito também possa ocorrer com outros alérgenos.

Trato digestivo e sistema hepático: 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 gastrointestinal, 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. Esses 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.

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 de 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.

ARMAZENAGEM

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem externa (cartucho).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS nº 1.0033.0086

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 - Embu – SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br



Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

NAPR_8_731357