



TRIATEC®
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
comprimidos
2,5 e 5 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

TRIATEC®

ramipril

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 2,5 mg: embalagem com 30.

Comprimidos 5,0 mg: embalagem com 30.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

TRIATEC 2,5 mg

Cada comprimido contém 2,5 mg de ramipril.

Excipientes: hipromelose, amido de milho pré-gelatinizado, celulose microcristalina, estearilfumarato de sódio e óxido férrico amarelo.

TRIATEC 5,0 mg

Cada comprimido contém 5,0 mg de ramipril.

Excipientes: hipromelose, amido de milho pré-gelatinizado, celulose microcristalina, estearilfumarato de sódio e óxido férrico vermelho.

1. INDICAÇÕES

TRIATEC é destinado ao tratamento de:

- 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 patologia 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), caso anterior de acidente vascular cerebral ou de doença vascular periférica;
- Prevenção de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por patologia cardiovascular, em pacientes diabéticos;
- Prevenção da progressão de microalbuminúria e nefropatia manifesta.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de ramipril pode ser comprovada no estudo de Yusuf e colaboradores¹, controlado com placebo (Estudo HOPE), com duração de cinco anos, conduzido em pacientes com 55 anos ou mais, apresentando risco cardiovascular aumentado devido a doenças vasculares (doença cardíaca coronariana manifesta, história de acidente vascular cerebral ou história de doença vascular periférica) ou apresentando diabetes mellitus com no mínimo um fator de risco adicional (microalbuminúria, hipertensão, níveis elevados de colesterol total, baixos níveis de HDL-colesterol, tabagismo), ramipril foi administrado concomitante a uma terapia padrão em 4.645 pacientes com objetivo de prevenção.

Este estudo comprovou que ramipril reduz de maneira significativa a incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou mortes causadas por doenças cardiovasculares, além de reduzir a mortalidade total, bem como a necessidade de revascularizações, também atrasa o início e a progressão da insuficiência cardíaca congestiva. Na população em geral e entre os diabéticos, ramipril reduz o risco de desenvolvimento de nefropatia. Ramipril também reduz a ocorrência de microalbuminúria.

Ruggenenti² publicou um estudo multicêntrico controlado envolvendo 338 pacientes para controle da pressão por 19 meses comprovando a eficácia na diminuição da pressão arterial com ramipril.

O estudo AIRE³ demonstrou 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 3 a 10 dias após infarto agudo do miocárdio. Subanálises revelaram que os riscos de morte súbita e da progressão de insuficiência cardíaca severa/resistente sofreram reduções adicionais (30% e 23%, respectivamente). Adicionalmente, a probabilidade de hospitalização posterior devido à insuficiência cardíaca foi reduzida em 26%.

No estudo MICRO-HOPE⁴ 3.577 pacientes com diabetes foram incluídos neste estudo e a eficácia de ramipril mostrou reduzir o risco do resultado primário combinado de 25%, infarto do miocárdio em 22%, acidente vascular cerebral em 33%, morte cardiovascular em 37,37 %, a mortalidade total em 24%, de revascularização em 17% e nefropatia em 24%. Ramipril foi benéfico para eventos cardiovasculares e nefropatia manifesta em pessoas com diabetes. O benefício cardiovascular foi maior que o atribuído à diminuição da pressão arterial.

Ostergren⁵ em seu estudo randomizado duplo cego, controlado com placebo, em 8986 pacientes acompanhados por 4 anos e 6 meses, comprovou a eficácia de ramipril prevenindo eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial periférica subclínica.

Referências Bibliográficas

- (1) Yusuf S, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000 Jan;342(3):145-53.
- (2) Ruggenenti P, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005 Mar;365(9463):939-46.
- (3) Hall AS, et al. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet. 1997 May;349(9064):1493-7.
- (4) Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. 2000 Jan;355(9200):253-9.
- (5) Ostergren J, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. Eur Heart J. 2004 Jan;25(1):17-24.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de ação

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 de 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 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 cardíaco-protetor e endotélio-protetor observados em estudos com animais. Ainda não está estabelecida 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 (afro-caribenhos) e hipertensos (geralmente população hipertensa de baixa renina) do que em pacientes não-negros.

Propriedades farmacodinâmicas

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 arterial, tanto na posição supina quanto na posição ereta, sem causar aumento compensatório na 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 durante dois anos.

A interrupção abrupta de ramipril não produz aumento rebote rápido e excessivo na pressão arterial.

Propriedades farmacocinéticas

Metabolismo

O pró-fármaco ramipril passa por um extenso metabolismo hepático pré-sistêmico, que é essencial para a formação do ramiprilato, único metabólito ativo (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 a sua disponibilidade após a administração intravenosa das mesmas doses.

Eliminação

Após a administração oral de 10 mg de ramipril radiomarcado, aproximadamente 40% da radioatividade 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 metabólitos); aproximadamente 50% foi eliminada aparentemente 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 ductos 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 representaram aproximadamente 10 a 20% da quantidade total de metabólitos, enquanto que a quantidade de ramipril não metabolizado foi de aproximadamente 2%.

Distribuição

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

O ramipril é rapidamente absorvido após a administração oral. Como foi determinada através da recuperação da radioatividade na urina, que representa apenas uma das vias de eliminação, a absorção de ramipril é 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 1 hora após a administração oral. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1 hora. As concentrações plasmáticas máximas de ramiprilato são atingidas em 2 a 4 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 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.

Após administração intravenosa, o volume de distribuição sistêmica de ramipril é de aproximadamente 90L 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, que são indicativos de alta potência.

As taxas de ligação à proteína do ramipril e do ramiprilato são de aproximadamente 73% e 56%, respectivamente.

Populações especiais

Idosos

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.

Insuficiência Renal

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 diminuem de maneira mais lenta do que em pessoas com função renal normal.

Insuficiência Hepática

A alteração da função hepática retarda a ativação de ramipril à 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.

Hipertensão

Assim como em pessoas saudáveis e pacientes com hipertensão, 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.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

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

Toxicidade crônica

Estudos de toxicidade crônica foram conduzidos em ratos, cães e macacos. Em ratos, doses diárias na ordem de 40 mg/Kg de peso corpóreo provocaram alterações nos eletrólitos plasmáticos e anemia. Com doses diárias ≥ 3,2 mg/Kg de peso corpóreo, foram encontradas algumas evidências de alterações na morfologia renal (atrofia do túbulo distal). Entretanto, estes efeitos podem ser explicados farmacodinamicamente e são característicos desta classe de substâncias. Doses diárias de 2 mg/Kg de peso corpóreo 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 produção 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 de peso corpóreo. 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 de peso corpóreo e 8 mg/Kg de peso corpóreo, 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 de peso corpóreo em ratas durante o período fetal e o período de amamentação produziu danos renais irreversíveis (dilatação da pélvis renal) na prole.

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 oligoidrâmnios (provavelmente como resultado de alteração 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 prematuros, crescimento intrauterino retardado e persistência do ducto de Botallo. Entretanto, não é conhecido se estes fenômenos são uma consequência da exposição aos inibidores da ECA.

Toxicidade imunológica

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

Mutagenicidade

Testes extensivos de mutagenicidade utilizando vários sistemas de testes demonstraram que o ramipril não apresenta nenhuma propriedade mutagênica ou genotóxica.

Carcinogenicidade

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 uma resposta neoplásica ou pré-neoplásica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TRIATEC é contraindicado:

- em pacientes com hipersensibilidade ao ramipril, a qualquer outro inibidor da ECA ou a qualquer um dos componentes da formulação;
- em pacientes com histórico de angioedema;
- em pacientes com estenose da artéria renal hemodinamicamente relevante, bilateral ou unilateral em rim único;
- em pacientes com quadro hipotensivo ou hemodinamicamente instáveis;
- em pacientes com diabetes ou com disfunção renal moderada a severa (clearance de creatinina < 60mL/min) que utilizam medicamentos com alisquireno;
- em pacientes com nefropatia diabética que utilizam um antagonista do receptor de angiotensina II (ARAII);
- durante a gravidez.

Deve-se evitar o uso concomitante de inibidores da ECA e tratamentos que utilizem circulação extracorpórea nos quais o sangue entra em contato com superfícies carregadas negativamente, pois este uso pode levar a reações anafilactoides severas. 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.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Angioedema de cabeça, pescoço ou extremidades

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

Angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote ou laringe têm sido relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA. O tratamento emergencial de angioedema com risco de vida inclui administração imediata de epinefrina (administração subcutânea ou intravenosa lenta), acompanhado de monitorização do ECG e da pressão arterial.

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

Não existem dados suficientes disponíveis sobre o uso de TRIATEC em crianças, pacientes com insuficiência severa dos rins (clearance de creatinina abaixo de 20 mL/min/1,73 m² de área de superfície corpórea) e pacientes sob diálise.

TRIATEC, não representa um tratamento de escolha para hiperaldosteronismo primário.

PRECAUÇÕES

O tratamento com TRIATEC requer acompanhamento médico regular.

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

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona por combinação de TRIATEC com um antagonista do receptor de angiotensina II (ARAII) ou com alisquireno não é recomendado tendo em vista que há um risco de aumento da hipotensão, hipercalemia e alterações da função renal comparado com a monoterapia.

O uso de TRIATEC em combinação com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus ou com insuficiência renal (clearance de creatinina < 60 mL/min) (vide “Contraindicações” e “Interações Medicamentosas”).

O uso de TRIATEC em combinação com um ARAII é contraindicado em pacientes com nefropatia diabética (vide “Contraindicações” e “Interações Medicamentosas”).

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 e
- transplante renal.

Monitorização eletrolítica

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

Monitorização hematológica

A contagem de leucócitos deve ser monitorizada 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 de colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia) concomitante ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico (vide “Reações Adversas”).

Gravidez e lactação

TRIATEC não deve ser administrado durante a gravidez (vide “Contraindicações”). Portanto, a possibilidade de gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento. A gravidez deve ser evitada nos casos em que o tratamento com inibidores da ECA é indispensável.

O tratamento com TRIATEC 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, TRIATEC deve ser substituído assim que possível por tratamento sem inibidores da ECA. Caso contrário existe risco de dano fetal.

Devido à insuficiência de informações em relação ao uso de ramipril durante a lactação, ramipril não é recomendado, sendo preferível um tratamento alternativo com perfis seguramente estabelecidos, principalmente em relação a recém-nascidos ou prematuros.

Populações especiais

- Pacientes idosos

Alguns pacientes idosos podem ser especialmente responsivos ao tratamento com inibidores da ECA. Recomenda-se avaliação da função renal no inicio do tratamento. Vide também “Posologia e Modo de usar”.

- Pacientes com sistema renina-angiotensina hiperestimulado

São recomendados cuidados especiais no tratamento de pacientes com o sistema renina-angiotensina hiperestimulado (vide “Posologia e Modo de usar”). Estes pacientes estão sob risco de uma queda aguda pronunciada da pressão arterial 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 deve-se realizar monitorização rigorosa da pressão arterial até que se exclua a possibilidade de queda aguda da pressão arterial.

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

- em pacientes com hipertensão severa e, principalmente, com hipertensão maligna. A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- em pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente com insuficiência severa ou tratados com outras substâncias que apresentam potencial anti-hipertensivo. Em caso de insuficiência cardíaca severa, 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. A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial. A interrupção do tratamento com diuréticos pode ser necessária. Vide subitem "Monitorização da função renal";
- em pacientes pré-tratados com diuréticos, nos quais a interrupção do tratamento ou a 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 da ingestão insuficiente de sais ou líquidos, ou como resultado de diarreia, vômito 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 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 TRIATEC deve ser iniciado ou continuado somente se medidas apropriadas forem empregadas simultaneamente, prevenindo a queda excessiva da pressão arterial e deterioração da função renal.

- Pacientes com doenças hepáticas

Em pacientes com alteração da função hepática, a resposta ao tratamento com TRIATEC pode estar reduzida ou aumentada. Adicionalmente, em pacientes que apresentam cirrose hepática severa com presença de edema e/ou ascite, o sistema renina-angiotensina pode estar significativamente ativado; portanto, deve-se ter cautela especial no tratamento destes pacientes (vide “Posologia e Modo de usar”).

- Pacientes com risco especial de queda acentuada da pressão arterial

A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial em pacientes que apresentam risco de queda acentuada indesejável da pressão arterial (ex. pacientes com estenoses de artérias coronarianas ou artérias cerebrais hemodinamicamente relevantes).

- Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Algumas reações adversas (por exemplo: alguns sintomas de redução da pressão arterial, como superficialização de 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 máquinas).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Associações contraindicadas

Tratamentos extracorpóreos nos quais 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 aferese de lipoproteína de baixa densidade com sulfato de dextrans: risco de reações anafilactoides severas (vide “Contraindicações”). A administração concomitante de TRIATEC com medicamentos contendo alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes mellitus ou com disfunção renal moderada a severa (clearance de creatinina < 60 mL/min) (vide “Contraindicações”).

Antagonistas do receptor de angiotensina II (ARAII): o uso de TRIATEC em combinação com um ARAII é contraindicado em pacientes com nefropatia diabética e não é recomendado em outros pacientes (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

- Associações medicamento-medicamento não-recomendadas

Sais de potássio e diuréticos poupadores de potássio ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico: o aumento da concentração de potássio sérico, algumas vezes grave, pode ser antecipado. O tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio (por exemplo: espironolactona), sais de potássio ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico requer monitorização rigorosa do potássio sérico.

- Associações medicamento-medicamento que exigem precauções no uso

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 antecipada (em relação aos diuréticos: vide Advertências e Precauções, Reações Adversas e Posologia). Recomenda-se monitorização regular do sódio sérico em pacientes recebendo terapia concomitante com diuréticos.

Vasoconstritores simpatomiméticos: podem reduzir o efeito anti-hipertensivo de TRIATEC. Recomenda-se monitorização cuidadosa da pressão arterial.

Alopurinol, imunossupressores, corticosteroides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o perfil hematológico: aumento da probabilidade de ocorrência de reações hematológicas (vide “Precauções”).

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 ao aumento da toxicidade relacionada ao lítio. Portanto, os níveis de lítio devem ser monitorizados.

Agentes antidiabéticos (por exemplo: insulina e derivados de sulfonilureia): 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 cuidadosa da glicemia durante a fase inicial da coadministração.

Vildagliptina: um aumento na incidência de angioedema foi reportado em pacientes utilizando inibidores da ECA e vildagliptina.

Inibidores do mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos) (ex.: tensirolimus): um aumento na incidência de angioedema foi observado em pacientes utilizando inibidores da ECA e inibidores do mTOR.

- Associações medicamento-medicamento e medicamento-substância química a serem consideradas:

Anti-inflamatórios não-esteroidais (por exemplo: indometacina) e ácido acetilsalicílico: a atenuação do efeito anti-hipertensivo do TRIATEC pode ser antecipada. Adicionalmente, o tratamento concomitante dos inibidores da ECA e AINEs (anti-inflamatórios 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. TRIATEC pode potencializar o efeito do álcool.

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

Terapia dessensibilizante: a possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilactoides causadas por veneno de insetos estão aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que este efeito também pode ocorrer com outros alérgenos.

- Medicamento-Alimento

A absorção TRIATEC não é significativamente afetada por alimentos.

- Medicamento-Exames laboratorial

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TRIATEC comprimidos deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (AL/PLAS).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

TRIATEC 2,5 mg

Comprimidos sulcados amarelados.

TRIATEC 5,0 mg

Comprimidos sulcados avermelhados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

TRIATEC deve ser deglutido sem ser mastigado ou amassado, e com uma quantidade suficiente de líquido (aproximadamente, meio copo de água). TRIATEC pode ser ingerido antes, durante ou após as refeições, visto que a absorção de ramipril não é significativamente afetada por alimentos.

Posologia

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

- Tratamento da hipertensão arterial

Recomenda-se que TRIATEC seja administrado uma vez ao dia, iniciando-se com uma dose de 2,5 mg e, se necessário e dependendo da resposta do paciente, a dose pode ser aumentada para 5 mg em intervalos de 2 a 3 semanas.

A dose usual de manutenção é de 2,5 a 5 mg de TRIATEC diariamente.

A dose máxima diária permitida é de 10 mg.

Ao invés de se aumentar a dose de TRIATEC acima de 5 mg por dia, pode-se considerar a administração adicional de um diurético ou de um antagonista de cálcio.

- Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva

A dose inicial recomendada é de 1,25 mg de TRIATEC, 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 1 a 2 semanas. Se a dose diária de 2,5 mg ou mais de TRIATEC é necessária, esta pode ser administrada em tomada única ou dividida em duas tomadas.

A dose máxima diária permitida é de 10 mg de TRIATEC.

- Tratamento após infarto agudo do miocárdio

A dose inicial recomendada é de 5 mg de TRIATEC diariamente, dividida em duas administrações de 2,5 mg: uma pela manhã e outra à noite. Se o paciente não tolerar esta 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, se aumentada, seja dobrada em intervalos de 1 a 3 dias.

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 TRIATEC.

A experiência no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca severa (NYHA IV) imediatamente após 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 de TRIATEC, uma vez ao dia, e que a dose seja aumentada somente sob cuidados especiais.

- Tratamento de nefropatia glomerular manifesta e nefropatia incipiente

A dose inicial recomendada é de 1,25 mg de TRIATEC 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 2 a 3 semanas.

A dose máxima permitida é de 5 mg ao dia.

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

- Prevenção do infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por patologia 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 patologia cardiovascular em pacientes diabéticos ou prevenção da progressão de microalbuminúria e nefropatia manifesta

Recomenda-se a administração de uma dose inicial de 2,5 mg de TRIATEC uma vez ao dia. A dose deve ser gradualmente aumentada, dependendo da tolerabilidade do paciente. Após uma semana de tratamento, recomenda-se duplicar a dose para 5 mg de ramipril. Após outras três semanas, aumentar a dose para 10 mg de TRIATEC.

Dose usual de manutenção: 10 mg ao dia de TRIATEC.

Doses acima de 10 mg de TRIATEC uma vez ao dia não foram adequadamente avaliadas em estudos clínicos controlados.

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

Risco de uso por via de administração não recomendada.

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

Populações especiais

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

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

Em pacientes tratados previamente com diuréticos, deve-se descontinuar o diurético, no mínimo, 2 a 3 dias ou mais (dependendo da duração da ação do diurético) antes de se iniciar o tratamento com TRIATEC, ou que seja pelo menos reduzida gradativamente a dose do diurético. Geralmente, a dose inicial em pacientes tratados previamente com um diurético é de 1,25 mg de TRIATEC.

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

Em pacientes idosos, uma dose diária inicial reduzida de 1,25 mg de TRIATEC deve ser considerada.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como TRIATEC é um anti-hipertensivo, muitas das reações adversas são efeitos secundários à ação de redução da pressão arterial, que resulta na contrarregulação adrenérgica ou hipoperfusão nos 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 esta classe de fármacos.

A frequência de reações adversas é definida pela seguinte convenção:

Reação muito comum ($\geq 1/10$);

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

Reação rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

Reação muito rara ($< 1/10.000$);

Não conhecido (não pode ser estimado pelos dados disponíveis).

Dentro da frequência de cada grupamento, os efeitos indesejáveis estão descritos em ordem decrescente de gravidade.

	Comum	Incomum	Rara	Muito Rara	Não conhecido
Distúrbios cardíacos		Isquemia miocárdica incluindo angina pectoris ou infarto do miocárdio, taquicardia, arritmia, palpitações, edema periférico			
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		Eosinofilia	Diminuição na contagem de: leucócitos (incluindo neutropenia ou agranulocitose), hemácias, hemoglobina e plaquetas		Depressão da medula óssea, pancitopenia, anemia hemolítica
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, tontura (sensação de cabeça leve)	Vertigem, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremor, distúrbio de equilíbrio		Isquemia cerebral incluindo derrame isquêmico e ataque isquêmico transitório, habilidades psicomotoras prejudicadas (reações debilitadas), sensação de queimação, parosmia
Distúrbios visuais		Distúrbios visuais incluindo visão borrrada	Conjuntivite		
Distúrbios auditivos e do labirinto			Audição prejudicada, zumbido		
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Tosse seca não produtiva, bronquite, sinusite, dispneia	Broncoespasmo incluindo asma agravada, congestão nasal			
Distúrbios gastrointestinais	Inflamação gastrointestinal, distúrbios	Pancreatite fatal (casos de desfecho fatal)	Glossite		Estomatite aftosa

	digestivos, desconforto abdominal, dispepsia, diarreia, náusea, vômito	foram muito excepcionalmente reportados com inibidores ECA), aumento das enzimas pancreáticas, angioedema do intestino delgado, dor abdominal superior incluindo gastrite, constipação, boca seca			
Distúrbios renais e urinários		Insuficiência renal incluindo falência renal aguda, aumento da excreção urinária, piora da proteinúria pré-existente, aumento da ureia sanguínea, aumento da creatinina sanguínea			
Distúrbios dermatológicos e do tecido subcutâneo	Rash particularmente maculo-papular	Angioedema com resultado fatal (possivelmente torna-se potencialmente letal, raramente um caso severo pode evoluir para a fatalidade), prurido, hiperidrose (sudorese).	Dermatite esfoliativa, urticária, onicólise	Reações de fotossensibilidade	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, penfigo, psoríase agravada, dermatite psoriasiforme, exantema penfigoide ou liquenoide ou enantema, alopecia
Distúrbios músculos-esqueléticos e do tecido conjuntivo	Espasmos musculares, mialgia	Artralgia			
Distúrbios endócrinos					síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Aumento do potássio sanguíneo	Anorexia, diminuição do apetite			Diminuição do sódio sanguíneo
Distúrbios vasculares	Hipotensão, diminuição ortostática da	Rubor	Estenose vascular, hipoperfusão,		Fenômeno de Raynaud

	pressão arterial, síncope		vasculite		
Distúrbios gerais	Dor no peito, fadiga	Pirexia	Astenia		
Distúrbios do sistema imune					Reações anafiláticas ou anafilactoides (reações anafiláticas e anafilactoides severas a veneno de insetos são aumentadas sob a inibição da ECA), aumento de anticorpos antinucleares
Distúrbios hepatobiliares		Aumento das enzimas hepáticas e/ou bilirrubinas conjugadas	Icterícia colestática, dano hepatocelular		Insuficiência hepática aguda, hepatite colestática ou citolítica (com desfecho fatal muito excepcional)
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário		Impotência erétil transitória, diminuição da libido			Ginecomastia
Distúrbios psiquiátricos		Humor deprimido, ansiedade, nervosismo, inquietação, distúrbio do sono incluindo sonolência (torpor)	Confusão		Distúrbio de atenção

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. 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 min). Em caso de hipotensão, a administração de agonistas alfa₁-adrenérgicos (por exemplo: norepinefrina e dopamina) ou angiotensina II (angiotensinamida), a qual está geralmente disponível somente em escassos laboratórios de pesquisa, 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. Caso a diálise ou a hemofiltração sejam consideradas, vide “Contraindicações”.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.1300.0150

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP n° 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca registrada



Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**

sac.brasil@sanofi.com

IB170215

Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em 02/04/2015.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/07/2013	0614730/13-5	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	30 comprimidos
14/03/2014	0184695/14-7	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções DIZERES LEGAIS	VP/VPS	30 comprimidos
02/04/2015		(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Interações Medicamentosas 8. Quais os males que este medicamento pode causar?	VP/VPS	30 comprimidos