



**ECATOR®**

**ramipril**

**Cápsula- 2,5 mg**  
**Cápsula- 5 mg**

**Indrad**

---

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**  
**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

---

**ECATOR®**  
**ramipril**

---

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**ECATOR®**  
**ramipril**

**APRESENTAÇÕES**

Cápsulas 2,5 mg: embalagens com 30 cápsulas.  
Cápsulas 5 mg: embalagens com 30 cápsulas.

**USO ORAL**  
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de ECATOR® contém:  
ramipril ..... 2,5 mg  
Excipientes: amido e estearato de magnésio.

Cada cápsula de ECATOR® contém:  
ramipril ..... 5,0 mg  
Excipientes: amido e estearato de magnésio.

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

ECATOR® pode ser utilizado em caso 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 está comprovada nos seguintes estudos: “*Effects of an angiotensinconverting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.*” (YUSUF, S. 2000); “*Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.*” (HOPE 2000); “*ACE for whom? Implications for clinical practice of post-infarct trials.*” (WALSH, J. T. 1995).

## 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 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 de bradicinina contribui, provavelmente, para os efeitos cárdio-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.

O ramipril reduz a necessidade de procedimentos de revascularização em pacientes com alto risco cardiovascular, como coronariopatia (com ou sem antecedentes de infarto do miocárdio), caso anterior de acidente vascular cerebral ou de doença vascular periférica.

O ramipril reduz a taxa de complicações diabéticas (nefropatia manifesta, necessidade de intervenção a *laser* ou diálise) em pacientes que apresentam diabetes associada a pelo menos um fator adicional de risco (microalbuminúria, hipertensão, alto nível de colesterol, baixo nível de HDL - colesterol ou fumante).

### *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 sanguínea, 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 rápido e excessivo na pressão sanguínea.

O estudo AIRE 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. Sub-análises 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%.

Em pacientes com nefropatia manifesta, diabéticos ou não-diabéticos, ramipril reduz a taxa de progressão da insuficiência renal e do desenvolvimento do estágio final da insuficiência renal, 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.

No estudo controlado com placebo "Avaliação do efeito preventivo no coração" (HOPE), com duração de cinco anos, conduzido em pacientes com 55 anos ou mais, apresentando risco cardiovascular aumentado devido à 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 mostrou que ramipril reduz de maneira significativa a incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou mortes causadas por doenças cardiovasculares. Além disso, ramipril reduz a mortalidade total, bem como a necessidade de revascularizações, e 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. O ramipril também reduz a ocorrência de microalbuminúria. Estes efeitos foram observados tanto em pacientes hipertensos como em pacientes normotensos.

#### *Propriedades farmacocinéticas:*

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.

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. O 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%.

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 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%. 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 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, que são indicativos de alta potência.

As taxas de ligação à proteína do ramipril e do ramiprilato 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.

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.

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.

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  $DL_{50}$  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  $\geq$  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  $\geq$  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  $\geq$  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 trimestre 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 intra-uterino 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**

O ramipril não deve ser utilizado:

- Em pacientes com hipersensibilidade ao ramipril, a qualquer outro inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou a qualquer um dos componentes da formulação;
- Em pacientes com história de angioedema;
- Em pacientes com estenose na artéria renal hemodinamicamente relevante, bilateral ou unilateral;
- Em pacientes com quadro de pressão arterial baixa ou instável;
- Durante a gravidez;
- Durante a amamentação.

Deve-se evitar o uso concomitante de ramipril ou outros inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e tratamentos extracorpóreos que façam o sangue entrar em contato com superfícies carregadas negativamente, pois pode causar reações anafilactoides graves. Estes tratamentos extracorporais, incluem diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo, poliacrilonitrila) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 13 anos de idade.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

*Angioedema de cabeça, pescoço ou extremidades:*

Caso ocorra o desenvolvimento de angioedema (que pode envolver a língua, glote ou laringe) durante o tratamento com ramipril ou outros inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), o mesmo deve ser interrompido imediatamente.

Angioedema de face, extremidades, 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 monitoração do ECG e da pressão arterial. Nestes casos, recomenda-se hospitalização e monitoração 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.

*Dirigindo veículos ou realizando outras tarefas que requeiram atenção:*

Algumas reações adversas (por exemplo: alguns 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 um 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 ramipril administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

O tratamento com ramipril requer acompanhamento médico regular.

*Monitorização da função dos rins:*

Recomenda-se a monitorização da função dos rins, principalmente nas primeiras semanas de tratamento com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (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 no sangue pode ser indicativo de perda unilateral da função dos rins;
- Alteração da função renal;
- Transplante renal

*Monitorização eletrolítica:*

Recomenda-se monitorização regular dos níveis de potássio sérico. Em pacientes com alteração da função dos rins, é necessária monitorização mais frequente dos níveis de 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 do colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia) concomitante ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico (ver item “Reações adversas”).

**Gravidez:** o ramipril não deve ser administrado durante a gravidez. 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 enzima conversora de angiotensina (ECA) é indispensável.

O tratamento com ramipril 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, o ramipril deve ser substituído assim que possível por tratamento sem inibidores da ECA. Caso contrário, existe risco de dano fetal. Não é conhecido se a exposição limitada somente ao primeiro trimestre de gravidez pode causar dano fetal.

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.**

**Amamentação:** caso o tratamento com o ramipril seja necessário durante a amamentação, a paciente não deve amamentar, evitando que a criança receba quantidades pequenas de ramipril por meio do leite materno.

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

**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.

*Grupos de Risco*

*Pacientes com sistema renina-angiotensina hiperestimulado:*

São recomendados cuidados especiais no tratamento de pacientes com o sistema renina-angiotensina hiperestimulado (vide item POSOLOGIA). Estes pacientes estão sob risco de uma queda aguda pronunciada da pressão sanguínea e deterioração da função renal devido à inibição

da enzima conversora de angiotensina (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 sanguínea até que se exclua a possibilidade de queda aguda da pressão sanguínea.

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

- Em pacientes com hipertensão severa e, principalmente, com hipertensão maligna. A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- Em pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente com insuficiência grave ou tratados com outras substâncias que apresentam potencial anti-hipertensivo. Em caso de insuficiência cardíaca grave, a fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- Em pacientes com impedimento hemodinamicamente relevante do influxo ou do efluxo ventricular esquerdo (por exemplo: estenose da válvula aórtica ou da válvula mitral). A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- Em pacientes com estenose da artéria renal hemodinamicamente relevante. 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, perda significativa de fluidos corpóreos (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 ramipril deve ser iniciado ou continuado somente se medidas apropriadas forem empregadas simultaneamente, prevenindo a queda excessiva da pressão arterial e deterioração da função renal.

#### *Pacientes com doenças hepáticas:*

Em pacientes com alteração da função hepática, a resposta ao tratamento com ramipril pode estar reduzida ou aumentada. Adicionalmente, em pacientes que apresentam cirrose hepática severa com presença de edema e/ou ascite, o sistema renina-angiotensina pode estar significativamente ativado; portanto, estes pacientes devem ter cautela especial durante o tratamento (vide item POSOLOGIA).

#### *Pacientes com risco especial de queda acentuada da pressão sanguínea:*

A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial em pacientes que apresentam risco de queda acentuada indesejável da pressão sanguínea (exemplo: pacientes com obstrução das artérias coronarianas ou artérias cerebrais hemodinamicamente relevantes).

## **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 poliacrilonitila) e aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano: risco de reações anafilactoides graves (vide item CONTRAINDICAÇÕES)

#### *- Associações não-recomendadas:*

*Sais de potássio e diuréticos poupadores de potássio:* o aumento da concentração de potássio sérico pode ser precipitado. O tratamento concomitante com sais de potássio ou diuréticos

poupadores de potássio (por exemplo: espiرونolactona) requer monitorização rigorosa do potássio sérico.

*- Associações que exigem precauções no uso:*

*Agentes anti-hipertensivos (por exemplo: diuréticos) e outras substâncias com potencial anti-hipertensivo (por exemplo: nitratos, antidepressivos tricíclicos, anestésicos):* a potencialização do efeito anti-hipertensivo pode ser precipitada (em relação aos diuréticos: vide itens 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 do ramipril. Recomenda-se monitorização cuidadosa da pressão sanguínea.

*Alopurinol, imunossupressores, corticosteroides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o perfil hematológico:* aumento da probabilidade de ocorrência de reações hematológicas (ver item Advertências e Precauções).

*Sais de lítio:* a excreção de lítio pode ser reduzida pelos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Esta redução pode levar ao aumento dos níveis de lítio no sangue e ao aumento da toxicidade relacionada ao lítio. Portanto, os níveis de lítio devem ser monitorizados.

*Agentes antidiabéticos (por exemplo: insulina e derivados da sulfoniluréia):* os inibidores da ECA podem reduzir a resistência à insulina. Em casos isolados, esta redução pode resultar em reações hipoglicêmicas, ou seja, queda dos níveis de açúcar no sangue, em pacientes tratados concomitantemente com antidiabéticos. Portanto, recomenda-se monitorização cuidadosa da glicemia durante a fase inicial da co-administração.

*- Associações a serem consideradas:*

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

*Heparina:* possível aumento na concentração de potássio sérico.

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

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

*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.

*Alimentos:* A absorção de ECATOR® não é significativamente afetada por alimentos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

ECATOR® 2,5 mg: cápsula de gelatina dura de coloração azul/branca contendo pó branco a quase branco.

ECATOR® 5,0 mg: cápsula de gelatina dura de coloração verde/branca contendo pó branco a quase branco.

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

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

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

### *Tratamento da hipertensão arterial*

Recomenda-se que ECATOR® 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 ECATOR® diariamente.

A dose máxima diária permitida é de 10 mg.

### *Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva*

Se a dose diária de 2,5 mg ou mais de ECATOR® for necessária, esta pode ser administrada em tomada única.

A dose máxima diária permitida é de 10 mg de ECATOR®.

### *Tratamento após infarto agudo do miocárdio*

A dose inicial recomendada é de 5 mg de ECATOR® diariamente, dividida em duas administrações de 2,5 mg: uma pela manhã e outra à noite. 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 ECATOR®.

A experiência no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca grave (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 e que a dose seja aumentada somente sob cuidados especiais.

### *Tratamento de nefropatia glomerular manifesta e nefropatia incipiente*

Iniciar com a menor dose possível. A dose máxima permitida é de 5 mg ao dia.

Doses acima de 5 mg de ramipril 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 e microalbuminúria e nefropatia manifesta.*

Recomenda-se a administração de uma dose inicial de 2,5 mg de ECATOR® 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 ECATOR®. Após outras três semanas, aumentar a dose para 10 mg de ECATOR®.

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

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

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

#### *Populações especiais*

Em pacientes com alteração da função renal apresentando depuração de creatinina entre 50 e 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea, deve-se iniciar com a menor dose possível. A dose diária máxima permitida nesses pacientes é de 5 mg de ECATOR®.

Quando a deficiência de sal ou líquidos não for completamente corrigida, em pacientes com hipertensão grave, assim como em pacientes nos quais um quadro de pressão arterial baixa constituiria um risco particular (por exemplo: estenose relevante de artérias coronarianas ou cerebrais), uma dose inicial diária reduzida 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 ECATOR® ou que seja, pelo menos, reduzir gradativamente a dose do diurético. Em pacientes com insuficiência hepática, a resposta ao tratamento com ramipril pode estar tanto aumentada quanto diminuída. O tratamento com ramipril nestes pacientes deverá, portanto, ser iniciado somente sob rigorosa supervisão médica. A dose máxima diária permitida nestes casos é de 2,5 mg de ECATOR®.

Em pacientes idosos deve-se considerar a menor dose possível.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Como o ramipril é um anti-hipertensivo, muitas das suas reações adversas são efeitos secundários à ação de redução da pressão sanguínea, que resulta na contra-regulação adrenérgica ou na hipoperfusão nos órgãos. Numerosos outros efeitos (por exemplo, efeitos sobre o balanço eletrolítico, algumas 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.

*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, impotência erétil transitória, palpitações, sudorese, alterações auditivas, sonolência, regulação ortostática alterada, assim como reações graves como angina pectoris, arritmias cardíacas e síncope são raros.

**Pode ocorrer raramente hipotensão arterial grave, assim como, em casos isolados, isquemia cerebral ou miocárdica, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral isquêmico, exacerbão das alterações de perfusão devido à estenose vascular, precipitação ou intensificação do fenômeno de Raynaud ou parestesia.**

*Rins e balanço eletrolítico:*

Excepcionalmente podem ocorrer aumento da ureia e creatinina séricas (mais comum com a adição de diuréticos) e alteração da função renal, em casos isolados progressão até insuficiência renal aguda.

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

*Trato respiratório, reações anafiláticas/anafilactoides e cutâneas:*

**Comumente ocorre tosse seca irritativa (não-produtiva). Esta tosse geralmente piora à noite e durante períodos de descanso (isto é, quando a pessoa está deitada), sendo mais frequente em mulheres e não-fumantes;**

**Raramente pode ocorrer congestão nasal, sinusite, bronquite, broncoespasmo e dispneia.**

Excepcionalmente pode ocorrer angioedema leve farmacologicamente mediado (a incidência de angioedema relacionado a inibidores da ECA parece ser maior em negros, por exemplo em afro-caribenhos, comparativamente a pacientes não-negros). Reações graves deste tipo ou de outros, reações anafiláticas ou anafilactoides ao ramipril ou a qualquer um dos outros componentes (não mediadas farmacologicamente) são raras.

Reações cutâneas e nas mucosas, tais como exantema, prurido ou urticária são pouco comuns. Em casos isolados, pode ocorrer o desenvolvimento de exantema maculopapular, pênfigo, exacerbão 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 por veneno de insetos podem ser aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que este efeito também possa ocorrer com outros alérgenos.

*Trato digestivo e sistema hepático:*

**Excepcionalmente podem ocorrer: náuseas, elevação do nível sérico das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina, assim como icterícia colestática. Raramente pode ocorrer secura da boca, glossite, reações inflamatórias da cavidade oral e do trato gastrintestinal, desconforto abdominal, dor gástrica (incluindo dor semelhante à gástrica), alterações**

**digestivas, constipação, diarreia, 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 (em casos isolados, graves) da contagem de hemácias, conteúdo de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas. Em casos isolados, podem ocorrer agranulocitose, pancitopenia e depressão da medula óssea.

Reações hematológicas relacionadas aos inibidores da ECA são mais prováveis de ocorrerem em pacientes com alteração da função renal e com doenças concomitantes do colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia), ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico (vide itens INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em casos isolados, pode ocorrer desenvolvimento de anemia hemolítica.

*Outras reações adversas:*

Excepcionalmente pode ocorrer conjuntivite, assim como, raramente, cãibra 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.

*Alteração em exames laboratoriais:*

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://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 minutos). Em caso de queda da pressão arterial, a administração de agonistas alfa1-adrenérgicos (por exemplo: norepinefrina e dopamina) ou de 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 item CONTRAINDICAÇÕES.

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

## **III- DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0525.0022

Farmacêutica Responsável: Dra. Cintia M. Ito Sakaguti- CRF-SP nº 31.875

Importado por:

**Torrent do Brasil Ltda.**

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

Fabricado por:

**Torrent Pharmaceuticals Ltd.**

Indrad - Índia

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SAC: 0800.7708818**

**Esta bula foi aprovada em 01/10/2014.**



BU-03



**ECATOR®**

**ramipril**

**Cápsula- 2,5 mg**  
**Cápsula- 5 mg**

**Baddi**

---

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**  
**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

---

**ECATOR®**  
**ramipril**

---

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**ECATOR®**  
**ramipril**

**APRESENTAÇÕES**

Cápsulas 2,5 mg: embalagens com 30 cápsulas.  
Cápsulas 5 mg: embalagens com 30 cápsulas.

**USO ORAL**  
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de ECATOR® contém:  
ramipril ..... 2,5 mg  
Excipientes: amido e estearato de magnésio.

Cada cápsula de ECATOR® contém:  
ramipril ..... 5,0 mg  
Excipientes: amido e estearato de magnésio.

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

ECATOR® pode ser utilizado em caso 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 está comprovada nos seguintes estudos: “*Effects of an angiotensinconverting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.*” (YUSUF, S. 2000); “*Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.*” (HOPE 2000); “*ACE for whom? Implications for clinical practice of post-infarct trials.*” (WALSH, J. T. 1995).

## 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 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 de bradicinina contribui, provavelmente, para os efeitos cárdio-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.

O ramipril reduz a necessidade de procedimentos de revascularização em pacientes com alto risco cardiovascular, como coronariopatia (com ou sem antecedentes de infarto do miocárdio), caso anterior de acidente vascular cerebral ou de doença vascular periférica.

O ramipril reduz a taxa de complicações diabéticas (nefropatia manifesta, necessidade de intervenção a *laser* ou diálise) em pacientes que apresentam diabetes associada a pelo menos um fator adicional de risco (microalbuminúria, hipertensão, alto nível de colesterol, baixo nível de HDL - colesterol ou fumante).

### *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 sanguínea, 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 rápido e excessivo na pressão sanguínea.

O estudo AIRE 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. Sub-análises 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%.

Em pacientes com nefropatia manifesta, diabéticos ou não-diabéticos, ramipril reduz a taxa de progressão da insuficiência renal e do desenvolvimento do estágio final da insuficiência renal, 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.

No estudo controlado com placebo "Avaliação do efeito preventivo no coração" (HOPE), com duração de cinco anos, conduzido em pacientes com 55 anos ou mais, apresentando risco cardiovascular aumentado devido à 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 mostrou que ramipril reduz de maneira significativa a incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou mortes causadas por doenças cardiovasculares. Além disso, ramipril reduz a mortalidade total, bem como a necessidade de revascularizações, e 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. O ramipril também reduz a ocorrência de microalbuminúria. Estes efeitos foram observados tanto em pacientes hipertensos como em pacientes normotensos.

#### *Propriedades farmacocinéticas:*

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.

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. O 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%.

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 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%. 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 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, que são indicativos de alta potência.

As taxas de ligação à proteína do ramipril e do ramiprilato 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.

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.

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.

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  $DL_{50}$  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  $\geq$  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  $\geq$  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  $\geq$  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 trimestre 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 intra-uterino 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**

O ramipril não deve ser utilizado:

- Em pacientes com hipersensibilidade ao ramipril, a qualquer outro inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou a qualquer um dos componentes da formulação;
- Em pacientes com história de angioedema;
- Em pacientes com estenose na artéria renal hemodinamicamente relevante, bilateral ou unilateral;
- Em pacientes com quadro de pressão arterial baixa ou instável;
- Durante a gravidez;
- Durante a amamentação.

Deve-se evitar o uso concomitante de ramipril ou outros inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e tratamentos extracorpóreos que façam o sangue entrar em contato com superfícies carregadas negativamente, pois pode causar reações anafilactoides graves. Estes tratamentos extracorporais, incluem diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo, poliacrilonitrila) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 13 anos de idade.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

*Angioedema de cabeça, pescoço ou extremidades:*

Caso ocorra o desenvolvimento de angioedema (que pode envolver a língua, glote ou laringe) durante o tratamento com ramipril ou outros inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), o mesmo deve ser interrompido imediatamente.

Angioedema de face, extremidades, 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 monitoração do ECG e da pressão arterial. Nestes casos, recomenda-se hospitalização e monitoração 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.

*Dirigindo veículos ou realizando outras tarefas que requeiram atenção:*

Algumas reações adversas (por exemplo: alguns 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 um 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 ramipril administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

O tratamento com ramipril requer acompanhamento médico regular.

*Monitorização da função dos rins:*

Recomenda-se a monitorização da função dos rins, principalmente nas primeiras semanas de tratamento com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (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 no sangue pode ser indicativo de perda unilateral da função dos rins;
- Alteração da função renal;
- Transplante renal

*Monitorização eletrolítica:*

Recomenda-se monitorização regular dos níveis de potássio sérico. Em pacientes com alteração da função dos rins, é necessária monitorização mais frequente dos níveis de 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 do colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia) concomitante ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico (ver item “Reações adversas”).

**Gravidez:** o ramipril não deve ser administrado durante a gravidez. 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 enzima conversora de angiotensina (ECA) é indispensável.

O tratamento com ramipril 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, o ramipril deve ser substituído assim que possível por tratamento sem inibidores da ECA. Caso contrário, existe risco de dano fetal. Não é conhecido se a exposição limitada somente ao primeiro trimestre de gravidez pode causar dano fetal.

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.**

**Amamentação:** caso o tratamento com o ramipril seja necessário durante a amamentação, a paciente não deve amamentar, evitando que a criança receba quantidades pequenas de ramipril por meio do leite materno.

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

**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.

*Grupos de Risco*

*Pacientes com sistema renina-angiotensina hiperestimulado:*

São recomendados cuidados especiais no tratamento de pacientes com o sistema renina-angiotensina hiperestimulado (vide item POSOLOGIA). Estes pacientes estão sob risco de uma queda aguda pronunciada da pressão sanguínea e deterioração da função renal devido à inibição

da enzima conversora de angiotensina (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 sanguínea até que se exclua a possibilidade de queda aguda da pressão sanguínea.

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

- Em pacientes com hipertensão severa e, principalmente, com hipertensão maligna. A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- Em pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente com insuficiência grave ou tratados com outras substâncias que apresentam potencial anti-hipertensivo. Em caso de insuficiência cardíaca grave, a fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- Em pacientes com impedimento hemodinamicamente relevante do influxo ou do efluxo ventricular esquerdo (por exemplo: estenose da válvula aórtica ou da válvula mitral). A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- Em pacientes com estenose da artéria renal hemodinamicamente relevante. 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, perda significativa de fluidos corpóreos (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 ramipril deve ser iniciado ou continuado somente se medidas apropriadas forem empregadas simultaneamente, prevenindo a queda excessiva da pressão arterial e deterioração da função renal.

#### *Pacientes com doenças hepáticas:*

Em pacientes com alteração da função hepática, a resposta ao tratamento com ramipril pode estar reduzida ou aumentada. Adicionalmente, em pacientes que apresentam cirrose hepática severa com presença de edema e/ou ascite, o sistema renina-angiotensina pode estar significativamente ativado; portanto, estes pacientes devem ter cautela especial durante o tratamento (vide item POSOLOGIA).

#### *Pacientes com risco especial de queda acentuada da pressão sanguínea:*

A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial em pacientes que apresentam risco de queda acentuada indesejável da pressão sanguínea (exemplo: pacientes com obstrução das artérias coronarianas ou artérias cerebrais hemodinamicamente relevantes).

## **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 poliacrilonitila) e aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano: risco de reações anafilactoides graves (vide item CONTRAINDICAÇÕES)

#### *- Associações não-recomendadas:*

*Sais de potássio e diuréticos poupadores de potássio:* o aumento da concentração de potássio sérico pode ser precipitado. O tratamento concomitante com sais de potássio ou diuréticos

poupadores de potássio (por exemplo: espiرونolactona) requer monitorização rigorosa do potássio sérico.

- *Associações que exigem precauções no uso:*

*Agentes anti-hipertensivos (por exemplo: diuréticos) e outras substâncias com potencial anti-hipertensivo (por exemplo: nitratos, antidepressivos tricíclicos, anestésicos):* a potencialização do efeito anti-hipertensivo pode ser precipitada (em relação aos diuréticos: vide itens 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 do ramipril. Recomenda-se monitorização cuidadosa da pressão sanguínea.

*Alopurinol, imunossupressores, corticosteroides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o perfil hematológico:* aumento da probabilidade de ocorrência de reações hematológicas (ver item Advertências e Precauções).

*Sais de lítio:* a excreção de lítio pode ser reduzida pelos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Esta redução pode levar ao aumento dos níveis de lítio no sangue e ao aumento da toxicidade relacionada ao lítio. Portanto, os níveis de lítio devem ser monitorizados.

*Agentes antidiabéticos (por exemplo: insulina e derivados da sulfoniluréia):* os inibidores da ECA podem reduzir a resistência à insulina. Em casos isolados, esta redução pode resultar em reações hipoglicêmicas, ou seja, queda dos níveis de açúcar no sangue, em pacientes tratados concomitantemente com antidiabéticos. Portanto, recomenda-se monitorização cuidadosa da glicemia durante a fase inicial da co-administração.

- *Associações a serem consideradas:*

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

*Heparina:* possível aumento na concentração de potássio sérico.

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

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

*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.

*Alimentos:* A absorção de ECATOR® não é significativamente afetada por alimentos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

ECATOR® 2,5 mg: cápsula de gelatina dura de coloração azul/branca contendo pó branco a quase branco.

ECATOR® 5,0 mg: cápsula de gelatina dura de coloração verde/branca contendo pó branco a quase branco.

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

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

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

### *Tratamento da hipertensão arterial*

Recomenda-se que ECATOR® 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 ECATOR® diariamente.

A dose máxima diária permitida é de 10 mg.

### *Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva*

Se a dose diária de 2,5 mg ou mais de ECATOR® for necessária, esta pode ser administrada em tomada única.

A dose máxima diária permitida é de 10 mg de ECATOR®.

### *Tratamento após infarto agudo do miocárdio*

A dose inicial recomendada é de 5 mg de ECATOR® diariamente, dividida em duas administrações de 2,5 mg: uma pela manhã e outra à noite. 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 ECATOR®.

A experiência no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca grave (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 e que a dose seja aumentada somente sob cuidados especiais.

### *Tratamento de nefropatia glomerular manifesta e nefropatia incipiente*

Iniciar com a menor dose possível. A dose máxima permitida é de 5 mg ao dia.

Doses acima de 5 mg de ramipril 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 e microalbuminúria e nefropatia manifesta.*

Recomenda-se a administração de uma dose inicial de 2,5 mg de ECATOR® 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 ECATOR®. Após outras três semanas, aumentar a dose para 10 mg de ECATOR®.

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

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

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

#### *Populações especiais*

Em pacientes com alteração da função renal apresentando depuração de creatinina entre 50 e 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea, deve-se iniciar com a menor dose possível. A dose diária máxima permitida nesses pacientes é de 5 mg de ECATOR®.

Quando a deficiência de sal ou líquidos não for completamente corrigida, em pacientes com hipertensão grave, assim como em pacientes nos quais um quadro de pressão arterial baixa constituiria um risco particular (por exemplo: estenose relevante de artérias coronarianas ou cerebrais), uma dose inicial diária reduzida 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 ECATOR® ou que seja, pelo menos, reduzir gradativamente a dose do diurético. Em pacientes com insuficiência hepática, a resposta ao tratamento com ramipril pode estar tanto aumentada quanto diminuída. O tratamento com ramipril nestes pacientes deverá, portanto, ser iniciado somente sob rigorosa supervisão médica. A dose máxima diária permitida nestes casos é de 2,5 mg de ECATOR®.

Em pacientes idosos deve-se considerar a menor dose possível.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Como o ramipril é um anti-hipertensivo, muitas das suas reações adversas são efeitos secundários à ação de redução da pressão sanguínea, que resulta na contra-regulação adrenérgica ou na hipoperfusão nos órgãos. Numerosos outros efeitos (por exemplo, efeitos sobre o balanço eletrolítico, algumas 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.

*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, impotência erétil transitória, palpitações, sudorese, alterações auditivas, sonolência, regulação ortostática alterada, assim como reações graves como angina pectoris, arritmias cardíacas e síncope são raros.

**Pode ocorrer raramente hipotensão arterial grave, assim como, em casos isolados, isquemia cerebral ou miocárdica, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral isquêmico, exacerbão das alterações de perfusão devido à estenose vascular, precipitação ou intensificação do fenômeno de Raynaud ou parestesia.**

*Rins e balanço eletrolítico:*

Excepcionalmente podem ocorrer aumento da ureia e creatinina séricas (mais comum com a adição de diuréticos) e alteração da função renal, em casos isolados progressão até insuficiência renal aguda.

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

*Trato respiratório, reações anafiláticas/anafilactoides e cutâneas:*

**Comumente ocorre tosse seca irritativa (não-produtiva). Esta tosse geralmente piora à noite e durante períodos de descanso (isto é, quando a pessoa está deitada), sendo mais frequente em mulheres e não-fumantes;**

**Raramente pode ocorrer congestão nasal, sinusite, bronquite, broncoespasmo e dispneia.**

Excepcionalmente pode ocorrer angioedema leve farmacologicamente mediado (a incidência de angioedema relacionado a inibidores da ECA parece ser maior em negros, por exemplo em afro-caribenhos, comparativamente a pacientes não-negros). Reações graves deste tipo ou de outros, reações anafiláticas ou anafilactoides ao ramipril ou a qualquer um dos outros componentes (não mediadas farmacologicamente) são raras.

Reações cutâneas e nas mucosas, tais como exantema, prurido ou urticária são pouco comuns. Em casos isolados, pode ocorrer o desenvolvimento de exantema maculopapular, pênfigo, exacerbão 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 por veneno de insetos podem ser aumentadas com a inibição da ECA. Considera-se que este efeito também possa ocorrer com outros alérgenos.

*Trato digestivo e sistema hepático:*

**Excepcionalmente podem ocorrer: náuseas, elevação do nível sérico das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina, assim como icterícia colestática. Raramente pode ocorrer secura da boca, glossite, reações inflamatórias da cavidade oral e do trato gastrintestinal, desconforto abdominal, dor gástrica (incluindo dor semelhante à gástrica), alterações**

**digestivas, constipação, diarreia, 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 (em casos isolados, graves) da contagem de hemácias, conteúdo de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas. Em casos isolados, podem ocorrer agranulocitose, pancitopenia e depressão da medula óssea.

Reações hematológicas relacionadas aos inibidores da ECA são mais prováveis de ocorrerem em pacientes com alteração da função renal e com doenças concomitantes do colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia), ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico (vide itens INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em casos isolados, pode ocorrer desenvolvimento de anemia hemolítica.

*Outras reações adversas:*

Excepcionalmente pode ocorrer conjuntivite, assim como, raramente, cãibra 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.

*Alteração em exames laboratoriais:*

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://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 minutos). Em caso de queda da pressão arterial, a administração de agonistas alfa1-adrenérgicos (por exemplo: norepinefrina e dopamina) ou de 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 item CONTRAINDICAÇÕES.

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

## **III- DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0525.0022

Farmacêutica Responsável: Dra. Cintia M. Ito Sakaguti- CRF-SP nº 31.875

Importado por:

**Torrent do Brasil Ltda.**

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

Fabricado por:

**Torrent Pharmaceuticals Ltd.**

Baddi – Índia

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SAC: 0800.7708818**

**Esta bula foi aprovada em 01/10/2014.**



BU-03

**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 de aprovação	Itens de bula <sup>21</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>22</sup>	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
01/10/2014	Versão atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (395-14)	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP e VPS	Cápsulas de 2,5mg / Cápsulas de 5mg: embalagens com 30 cápsulas
30/05/2014	0431249/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (195-14)	-	-	-	-	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções	VP e VPS	Cápsulas de 2,5mg / Cápsulas de 5mg: embalagens com 30 cápsulas
17/02/2014	0122056/14-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 (052-14)	-	-	-	-	Atualização de texto de bula conforme RDC 47/09 Alteração dos Dizeres Legais (responsável técnico)	VP e VPS	Cápsulas de 2,5mg / Cápsulas de 5mg: embalagens com 30 cápsulas