

MODELO DE BULA

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA

TRIA TEC®
ramipril

Forma farmacêutica e apresentações

Triatec® 2,5 mg: comprimidos sulcados
Embalagens com 15 e 30 unidades

Triatec® 5,0 mg: comprimidos sulcados
Embalagens com 15 e 30 unidades

Via oral

USO ADULTO

Composição

TRIA TEC® 2,5 mg

Cada comprimido sulcado contém:

ramipril..... 2,5 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido

(hipromelose, amido de milho pré-gelatinizado, celulose microcristalina 102, estearilfumarato de sódio e óxido férrico amarelo).

TRIA TEC® 5,0 mg

Cada comprimido sulcado contém:

ramipril5 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido

(hipromelose, amido de milho pré-gelatinizado, celulose microcristalina 102, estearilfumarato de sódio e óxido férrico vermelho).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TRIA TEC® é um anti-hipertensivo que promove a queda dos níveis elevados da pressão arterial e também promove outros efeitos protetores no sistema cardíaco e vascular. Os efeitos de ramipril são atribuídos principalmente à inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA).

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.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Este medicamento pode ser utilizado em casos 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.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

TRIA TEC[®] não deve ser utilizado:

- em pacientes com alergia 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 obstrução 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 negativamente carregadas, pois pode causar reações anafilatóides graves. Estes tratamentos extracorporais incluem diálises ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo: poliacrilonitrila) e aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano.

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária inferior a 13 anos.

ADVERTÊNCIAS

- Angioedema de cabeça, pescoço ou extremidades

Caso ocorra o desenvolvimento de angioedema (que pode envolver a língua, glote ou laringe) durante o tratamento com TRIA TEC[®], ou outros inibidores da enzima conversora de angiotensina (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 sanguínea. Recomenda-se hospitalização e monitorização do paciente por no mínimo 12 a 24 horas e alta hospitalar somente após o desaparecimento completo dos sintomas.

- 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 ocorreram 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 grave dos rins (depuração de creatinina abaixo de 20 mL/min/1,73 m² de área de superfície corpórea) e pacientes sob diálise.

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize TRIATEC® caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

- 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 TRIATEC® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

O tratamento com TRIATEC® requer acompanhamento médico regular.

- Monitorização da função dos rins

Recomenda-se 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 dos rins, incluindo pacientes com obstrução 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 dos rins e
- transplante dos rins.

- Monitorização eletrolítica

Recomenda-se monitorização regular dos níveis de potássio no sangue. Em pacientes com alteração da função dos rins, é necessária monitorização mais freqüente dos níveis de potássio no sangue.

- Monitorização hematológica

A contagem de leucócitos deve ser monitorizada para detectar uma possível leucopenia. Avaliações mais freqüentes são recomendadas na fase inicial do tratamento, em pacientes com alteração da função dos rins, 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 (ver item REAÇÕES ADVERSAS).

Gravidez

TRIMATEC® não deve ser administrado durante a gravidez (ver item “CONTRA-INDICAÇÕES”). 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 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.

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 TRIATEC® seja necessário durante a amamentação, a paciente não deve amamentar, evitando que a criança receba quantidades pequenas de ramipril por meio do leite materno.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

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

PRECAUÇÕES

Pacientes idosos

Alguns pacientes idosos podem ser especialmente responsivos ao tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Recomenda-se avaliação da função dos rins no início do tratamento. Ver também o item DOSAGEM.

- Restrições a grupos de risco

Pacientes com sistema renina-angiotensina hiperestimulado

São recomendados cuidados especiais no tratamento de pacientes com o sistema renina-angiotensina hiperestimulado (ver item DOSAGEM). Estes pacientes estão sob risco de uma queda aguda pronunciada da pressão sanguínea e deterioração da função dos rins 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 significativa do sistema renina-angiotensina pode ser precipitada, por exemplo:

- em pacientes com aumento severo da pressão arterial (hipertensão severa) e, principalmente, com hipertensão maligna. A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- em pacientes com insuficiência do coração, principalmente com insuficiência grave ou tratados com outras substâncias que apresentam potencial anti-hipertensivo. Em caso de insuficiência grave do coração, a fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- em pacientes com impedimento hemodinamicamente relevante do influxo ou do efluxo ventricular esquerdo (por exemplo: obstrução da válvula aórtica ou da válvula mitral). A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- em pacientes com obstrução da artéria renal hemodinamicamente relevante. A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial. A interrupção do tratamento com diuréticos pode ser necessária. Ver sub-item "Monitorização da função dos rins";
- 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 do coração, 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 dos rins.

Pacientes com doenças do fígado

Em pacientes com alteração da função do fígado, a resposta ao tratamento com TRIATEC® pode estar reduzida ou aumentada. Adicionalmente, em pacientes que apresentam cirrose severa no fígado 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 (ver item DOSAGEM).

Pacientes com risco especial de queda acentuada da pressão sangüínea

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Associações contra-indicadas

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 dextrano: risco de reações anafilactóides graves.

- Associações não-recomendadas

Sais de potássio e diuréticos poupadores de potássio: o aumento da concentração de potássio no sangue pode ser precipitado. O tratamento concomitante com sais de potássio ou diuréticos poupadores de potássio (por exemplo: espironolactona) requer monitorização médica rigorosa do potássio no sangue.

- Associações 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 precipitada (em relação aos diuréticos: ver itens PRECAUÇÕES, REAÇÕES ADVERSAS e DOSAGEM). Recomenda-se monitorização médica regular do sódio no sangue em pacientes recebendo terapia concomitante com diuréticos.

Vasoconstritores simpatomiméticos: podem reduzir o efeito anti-hipertensivo de Triatec®. Recomenda-se monitorização médica cuidadosa da pressão sangüínea.

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

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 de sulfoniluréia): os inibidores da ECA podem reduzir a resistência à insulina. Em casos isolados, esta redução pode causar reações hipoglicêmicas, ou seja, queda dos níveis de açúcar no sangue, em pacientes tratados concomitantemente com antidiabéticos. Portanto, recomenda-se

monitorização cuidadosa dos níveis de açúcar no sangue durante a fase inicial da co-administração.

- Associações a serem consideradas

Antiinflamatórios não-esteroidais (por exemplo: indometacina) e ácido acetilsalicílico: a atenuação do efeito anti-hipertensivo do Triatec® pode ser precipitada. Adicionalmente, o tratamento concomitante dos inibidores da ECA e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) pode promover aumento do risco de deterioração da função dos rins e elevação do potássio no sangue.

Heparina: possível aumento da concentração de potássio no sangue.

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 anafilactóides 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 Triatec® não é significativamente afetada por alimentos.

Exames de laboratório

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

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

MODO DE USAR

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

DOSAGEM

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

Tratamento da hipertensão arterial (pressão arterial alta)

Recomenda-se que TRIA TEC® 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 TRIA TEC® diariamente.

A dose máxima diária permitida é de 10 mg.

Ao invés de se aumentar a dose de TRIA TEC® 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 grave do coração (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 (derrame) 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 (derrame) 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 ramipril (TRIAATEC[®] 2,5 mg) 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 (TRIAATEC[®] 5 mg). Após outras três semanas, aumentar a dose para 10 mg de ramipril.

Dose usual de manutenção: 10 mg/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 grave dos rins, definidos por uma depuração de creatinina < 0,6 mL/segundo, não foram adequadamente avaliados.

- Populações especiais

Em pacientes com alteração da função dos rins apresentando depuração 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 pressão arterial alta grave, assim como em pacientes nos quais um quadro de pressão arterial baixa constituiria um risco particular (por ex.: obstrução 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 à 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 do fígado, 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.

Caso haja esquecimento de administração (dose omitida) consulte imediatamente seu médico.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ASPECTO FÍSICO

TRIA TEC[®] 2,5 mg

Comprimidos sulcados amarelados.

TRIA TEC[®] 5,0 mg

Comprimidos sulcados avermelhados.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Ver item ASPECTO FÍSICO.

QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

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

Como TRIATEC[®] é um anti-hipertensivo, muitas das reações adversas são efeitos secundários à ação de redução da pressão sanguínea, que resulta na contra-regulação adrenérgica ou hipoperfusão nos órgãos. Numerosos outros efeitos (por exemplo: efeitos

sobre o balanço eletrolítico, certas reações anafilactóides ou reações inflamatórias das membranas mucosas) são causados pela inibição da enzima conversora de angiotensina (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: dor de cabeça, 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 queda grave da pressão arterial, assim como, em casos isolados, isquemia cerebral ou miocárdica, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral isquêmico, exacerbação das alterações de perfusão devido à obstrução vascular, precipitação ou intensificação do fenômeno de Raynaud ou parestesia.

Rim e balanço eletrolítico

Excepcionalmente pode ocorrer aumento da uréia e creatinina no sangue (mais comum com a adição de diuréticos) e alteração da função dos rins, em casos isolados progressão até insuficiência aguda dos rins.

Raramente pode ocorrer aumento de potássio no sangue. Em casos isolados, pode-se desenvolver diminuição do sódio no sangue, assim como deterioração de proteinúria pré-existente (embora inibidores da ECA geralmente reduzam a proteinúria) ou aumento da excreção urinária (em associação a melhora da performance cardíaca).

Trato respiratório, reações anafiláticas/anafilactóides e cutâneas

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

Raramente pode ocorrer congestão nasal, sinusite, bronquite, broncoespasmo e dispnéia.

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 anafilactóides ao ramipril ou a qualquer um dos outros componentes (não mediadas farmacologicamente) são raras.

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

A possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilactóides causadas 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 pode ocorrer: náuseas, elevação do nível sangüíneo das enzimas do fígado 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 dor gástrica), alterações digestivas, constipação, diarreia, vômito e aumento dos níveis das enzimas pancreáticas.

Em casos isolados pode ocorrer pancreatite e danos no fígado (incluindo insuficiência aguda no fígado).

Reações hematológicas

Raramente pode ocorrer redução leve (em casos isolados, grave) da contagem de hemácias, conteúdo de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas. Em casos isolados, pode 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 dos rins, com doenças concomitantes do colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia), ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico. (ver item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e ADVERTÊNCIAS).

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 pode ocorrer vasculites, mialgia, artralgia, febre e eosinofilia, assim como contagem elevada de anticorpos antinucleares.

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

Sintomas

Os sintomas que a superdose pode causar são: vasodilatação periférica excessiva (com hipotensão acentuada e choque), bradicardia, alterações eletrolíticas e insuficiência dos rins.

Em caso de superdose acidental, sempre procure atendimento médico de emergência. Enquanto aguarda socorro, permaneça deitado com as pernas elevadas.

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 queda da pressão arterial, 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, ver item CONTRA-INDICAÇÕES.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

TRIA TEC[®] comprimidos deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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 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.

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 sangüínea, tanto na posição supina quanto na posição ereta, sem causar aumento compensatório na freqüência 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 sangüínea.

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 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 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. 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. 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 ≥ 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 trimestres de gravidez, foram observados efeitos tóxicos nos fetos e recém-nascidos, incluindo - às vezes em conjunto com oligodrâmios (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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de ramipril está comprava nos seguintes estudos: "Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators." (YUSUF, S. 2000); "Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators." (HOPE 2000); "ACE for whom? Implications for clinical practice of post-infarct trials." (WALSH, J. T. 1995).

INDICAÇÕES

- 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.

CONTRA-INDICAÇÕES

TRIA TEC[®] não deve ser utilizado:

- em pacientes com hipersensibilidade ao ramipril, a qualquer outro inibidor da ECA ou a qualquer um dos componentes da formulação;
- em pacientes com história de angioedema;
- em pacientes com estenose da artéria renal hemodinamicamente relevante, bilateral ou unilateral;
- em pacientes com quadro hipotensivo ou hemodinamicamente instáveis;
- durante a gravidez e
- durante a amamentação.

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

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

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

Depois de aberto, o medicamento deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

POSOLOGIA

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

- Tratamento da hipertensão arterial

Recomenda-se que TRIA TEC[®] 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 TRIA TEC[®] diariamente.

A dose máxima diária permitida é de 10 mg.

Ao invés de se aumentar a dose de TRIA TEC[®] 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 TRIA TEC[®], 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 TRIA TEC[®] é necessária, esta pode ser administrada em tomada única ou dividida em duas tomadas.

A dose máxima diária permitida é de 10 mg de TRIA TEC[®].

- Tratamento após infarto agudo do miocárdio

A dose inicial recomendada é de 5 mg de TRIA TEC[®] 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 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, 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 ramipril (TRIA TEC® 2,5 mg) 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 (TRIA TEC® 5 mg). Após outras três semanas, aumentar a dose para 10 mg de ramipril.

Dose usual de manutenção: 10 mg/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 grave, definidos por um *clearance* de creatinina < 0,6 mL/segundo, não foram adequadamente avaliados.

- 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 grave, 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.

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 sanguínea. Recomenda-se hospitalização e monitorização do paciente por no mínimo 12 a 24 horas e alta hospitalar somente após o desaparecimento completo dos sintomas.

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 ocorreram 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 TRIATEC® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

PRECAUÇÕES

O tratamento com TRIATEC® requer acompanhamento médico regular.

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

Monitorização hematológica

A contagem de leucócitos deve ser monitorizada para detectar uma possível leucopenia. Avaliações mais freqüentes são recomendadas na fase inicial do tratamento, em pacientes com alteração da função renal, naqueles com doença de 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 A MEDICAMENTOS").

Gravidez

TRIA TEC[®] não deve ser administrado durante a gravidez (ver item "CONTRA-INDICAÇÕES"). 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 TRIA TEC[®] 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, TRIA TEC[®] deve ser substituído assim que possível por tratamento sem inibidores da ECA. Caso contrário existe risco de dano fetal.

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

Categoria de risco na gravidez: categoria D.

Lactação

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

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. Ver também o item "POSOLOGIA".

Crianças

Não existem dados suficientes disponíveis sobre o uso de TRIA TEC[®] em crianças.

Grupos de risco

Pacientes com sistema renina-angiotensina hiperestimulado

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

A ativação significativa 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. Ver sub-item "Monitorização da função renal", logo abaixo;
- em pacientes pré-tratados com diuréticos, nos quais a interrupção do tratamento ou a diminuição da dose de diurético não 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 (ver item "POSOLOGIA").

Pacientes com risco especial de queda acentuada da pressão sanguínea

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Associações contra-indicadas

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 dextrano: risco de reações anafilactóides graves (ver item "CONTRA-INDICAÇÕES").

- Associações não-recomendadas

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

- Associações 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 precipitada (em relação

aos diuréticos: ver itens "Grupos de risco", "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 sanguínea.

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

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

Associações a serem consideradas

Antiinflamatórios não-esteroidais (por exemplo: indometacina) e ácido acetilsalicílico: a atenuação do efeito anti-hipertensivo do TRIATEC® pode ser precipitada. Adicionalmente, o tratamento concomitante dos inibidores da ECA e AINEs (antiinflamatórios não-esteroidais) pode promover aumento do risco de deterioração da função renal e elevação do potássio sérico.

Heparina: possível aumento da concentração de potássio sérico.

Álcool: aumento da vasodilatação. 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 anafilatóides 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 TRIATEC® não é significativamente afetada por alimentos.

Exames de laboratório

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

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Como TRIATEC® é um anti-hipertensivo, muitas das reações adversas são efeitos secundários à ação de redução da pressão sanguínea, que resulta na contra-regulação adrenérgica ou hipoperfusão nos órgãos. Numerosos outros efeitos (por exemplo: efeitos sobre o balanço eletrolítico, certas reações anafilatóides ou reações inflamatórias das membranas mucosas) são causados pela inibição da ECA ou por outras ações farmacológicas comuns a esta classe de fármacos.

Sistema cardiovascular e sistema nervoso

Excepcionalmente podem ocorrer sintomas e reações leves como: cefaléia, alterações do equilíbrio, taquicardia, fraqueza, sonolência, superficialização de consciência ou diminuição da capacidade de reação.

Sintomas leves e reações como edema periférico, rubor, vertigem, zumbidos, fadiga, nervosismo, depressão, tremor, agitação, alterações visuais, alterações do sono, confusão, ansiedade, 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 grave, assim como, em casos isolados, isquemia cerebral ou miocárdica, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral isquêmico, exacerbação das alterações de perfusão devido à estenose vascular, precipitação ação ou intensificação do fenômeno de Raynaud ou parestesia.

Rim e balanço eletrolítico

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

Trato respiratório, reações anafiláticas/anafilactóides e cutâneas

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

Raramente pode ocorrer congestão nasal, sinusite, bronquite, broncoespasmo e dispnéia.

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 anafilactóides ao ramipril ou a qualquer um dos outros componentes (não mediadas farmacologicamente) são raras.

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

A possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilactóides causadas 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 pode 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 dor gástrica), alterações digestivas, constipação, diarreia, vômito e aumento dos níveis das enzimas pancreáticas. Em casos isolados pode ocorrer pancreatite e danos hepáticos (incluindo insuficiência hepática aguda).

Reações hematológicas

Raramente pode ocorrer redução leve (em casos isolados, grave) da contagem de hemácias, conteúdo de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas. Em casos isolados, pode 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, com doenças concomitantes do colágeno (por exemplo: lúpus eritematoso ou esclerodermia), ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico (ver item "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS" e "ADVERTÊNCIAS").

Em casos isolados, pode ocorrer desenvolvimento de anemia hemolítica.

Outras reações adversas

Excepcionalmente pode ocorrer conjuntivite, assim como, raramente, câibra 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 pode ocorrer vasculites, mialgia, artralgia, febre e eosinofilia, assim como contagem elevada de anticorpos antinucleares.

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, ver item "CONTRA-INDICAÇÕES".

ARMAZENAGEM

TRIA TEC[®] comprimidos deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

MS: 1.1300.0150.011-6 / 1.1300.0150.019-11.1300.0150.020-5 / 1.1300.0150.010-8

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira
CRF-SP nº 5854

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413
Suzano – São Paulo
CEP: 08613-010
C.N.P.J. 02.685.377/0008-23
Indústria Brasileira
® Marca Registrada
Segundo fórmula original do
Grupo AVENTIS
Frankfurt am Main – Alemanha
IB 071206

Atendimento ao Consumidor: 0800-7030-014
www.sanofi-aventis.com.br

C.N.P.J. 02.685.377/0001-57

Número do lote - Data de fabricação - Vencimento: vide cartucho.

Referência bibliográficas

S.YUSUF 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. Med2000, 342(3):145-53.

THE HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet355(9200)2000:253-9,.

J. T. WALSH, et al. ACE for whom? Implications for clinical practice of post-infarct trials. Br. Heart J.1995, 73(5):470-4.