

ECATOR H

ramipril + hidroclorotiazida

Comprimido – 2,5 mg + 25 mg

ECATOR H

ramipril + hidroclorotiazida

I – IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome do produto: **ECATOR H**

Nome genérico: **ramipril + hidroclorotiazida**

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

Forma farmacêutica e apresentação:

ECATOR H: embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido de ECATOR H contém:

ramipril	5 mg
hidroclorotiazida	25 mg

Excipientes: celulose microcristalina, manitol, amidoglicolato de sódio, talco, estearato de magnésio, dióxido de silício (coloidal) e hipromelose.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento:

ECATOR H é um produto utilizado para promover a diminuição dos níveis elevados da pressão.

Cuidados de armazenamento:

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 a 30°C).

Prazo de validade:

24 meses a partir da data de fabricação indicado na embalagem externa, desde que observados os cuidados de conservação. Não utilize este ou qualquer outro medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação:

O medicamento não deve ser utilizado durante o aleitamento. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Cuidados na administração:

Aconselha-se deglutir ECATOR H com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente 1/2 copo), antes, durante ou após a refeição. Os comprimidos não devem ser mastigados ou triturados. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento:

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas:

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: náuseas, tontura, cefaleia ou outros sintomas que possam estar associados aos efeitos do medicamento (ver Informações técnicas – Reações adversas).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias:

O médico deve ter conhecimento de outras medicações que o paciente possa estar tomando. Não deve ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento.

ECATOR H pode interferir na capacidade de dirigir e operar máquinas com segurança (ver Informações técnicas – Interações medicamentosas).

Contraindicações e precauções:

Este medicamento é contraindicado em pacientes com alergia a qualquer componente da formulação. Para as precauções a serem seguidas ver Informações técnicas – precauções e advertências. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. O medicamento não deve ser usado durante o aleitamento e o médico deve ser informado em caso de suspeita de gravidez (ver Gravidez e lactação).

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

III – INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características:

Farmacodinâmica: a associação ramipril + hidroclorotiazida apresenta propriedades anti-hipertensivas e diuréticas. O ramipril e a hidroclorotiazida são utilizados isoladamente ou em combinação na terapia anti-hipertensiva. Seus efeitos anti-hipertensivos são complementares.

Os efeitos de diminuição da pressão arterial dos dois componentes são aproximadamente aditivos, enquanto que a perda de potássio que acompanha a ação da hidroclorotiazida é atenuada com o uso de ramipril.

Modo de ação: - ramipril: 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 liberação de aldosterona, o ramiprilato promove redução da secreção de aldosterona. O aumento da atividade de bradicinina contribui provavelmente, para

os efeitos cardioprotetor e endotélio protetor observados em estudos com animais. Ainda não está estabelecida a relação destes efeitos com certas reações adversas (por exemplo: tosse irritativa).

Os inibidores da ECA são eficazes mesmo em pacientes com hipertensão e de baixa renina. A resposta média ao inibidor da ECA em monoterapia foi menor em pacientes negros (afrocaribenhos) hipertensos (geralmente população hipertensa de baixa renina) do que em pacientes não negros.

- A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. Inibe a reabsorção de sódio e de cloreto no túbulo distal. A excreção renal aumentada destes íons é acompanhada pelo aumento do débito urinário devido à ligação osmótica da água. Ocorre aumento da excreção de potássio e magnésio e diminuição da excreção de ácido úrico. Altas doses resultam em aumento de excreção de bicarbonatos e, em caso de tratamentos prolongados, há diminuição da excreção de cálcio.

Os possíveis mecanismos da ação anti-hipertensiva da hidroclorotiazida podem ser: modificação do balanço sódico, redução do volume aquoso extracelular e do volume plasmático, alteração na resistência vascular renal, bem como resposta reduzida à norepinefrina e angiotensina II.

Características farmacodinâmicas: - O ramipril: 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 na posição supina e na posição ereta, sem causar aumento compensatório na frequência cardíaca.

Na maioria dos pacientes o início do efeito anti-hipertensivo de uma dose única torna-se aparente após 1 ou 2 horas da administração oral sendo que o efeito máximo geralmente é alcançado 3 a 6 horas após essa administração. A duração do efeito anti-hipertensivo de uma dose única é de geralmente 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 mantido em tratamentos prolongados durante 2 anos.

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

- A hidroclorotiazida: a excreção de água e eletrólitos inicia-se aproximadamente 2 horas após a administração do medicamento, alcança seu pico após 3 a 6 horas e dura de 6 a 12 horas.

O início da ação anti-hipertensiva ocorre após 3 a 4 dias e pode durar até 1 semana após interrupção do tratamento.

Em tratamento de longa duração o efeito de diminuição da pressão sanguínea é também observado em doses menores do que aquelas necessárias para o efeito diurético.

O efeito de diminuição da pressão arterial é acompanhado por um discreto aumento da fração filtrada, da resistência vascular renal e da atividade da renina plasmática.

Altas doses únicas de hidroclorotiazida causam diminuição de volume plasmático, da taxa de filtração glomerular, do fluxo plasmático renal e da pressão arterial média.

Durante o tratamento de longa duração com doses baixas, o volume plasmático permanece diminuído, enquanto que o débito cardíaco e a taxa de filtração glomerular retornam aos níveis de pré-tratamento. A pressão arterial média permanece baixa e há diminuição da resistência vascular.

Os diuréticos tiazídicos podem inibir a lactação.

Farmacocinética: - O ramipril: o pró-fármaco ramipril é submetido a extenso metabolismo hepático de primeira passagem, que é essencial para a formação de seu único metabólito ativo, ramiprilato (por hidrólise, que ocorre principalmente no fígado). Em adição a esta ativação em ramiprilato, o ramipril é glicuronizado e transformado em ramipril dicetopiperazina (éster). O ramiprilato é glicuronizado, bem como transformado em ramiprilato dicetopiperazina (ácido).

O resultado desta metabolização do pró-fármaco é a biodisponibilidade de aproximadamente 20% da dose administrada oralmente de ramipril.

A biodisponibilidade do ramipriato, após administração oral de 2,5 e 5 mg de ramipril, é aproximadamente 45%, quando comparado com sua disponibilidade após administração intravenosa das mesmas doses.

Após a administração oral de 10 mg de ramipril marcado radioativamente, aproximadamente 40% da radioatividade total é excretada nas fezes e aproximadamente 60% na urina. Após administração intravenosa de ramipril,

aproximadamente 50 a 60% das doses foram detectadas na urina (como ramipril e seus metabólitos); aproximadamente 50% foram aparentemente eliminados por vias não-renais. Após administração intravenosa do ramiprilato, aproximadamente 70% da substância e de seus metabólitos foram encontrados na urina, indicando uma eliminação de ramiprilato de aproximadamente 30% por via não renal. 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 durante as 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, enquanto que a quantidade ramipril não metabolizada 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 determinado por meio da recuperação da radioatividade na urina, que representa apenas uma das vias de eliminação, a absorção de ramipril é de pelo menos 50%. A administração de ramipril concomitantemente a 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.

O declínio das concentrações plasmáticas do ramiprilato é de modo polifásico. 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 estrita, 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 sob 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 indicam alta potência.

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

Em voluntários sadios, com idade entre 65 e 76 anos, os parâmetros farmacocinéticos do ramipril e do ramiprilato são semelhantes aos de voluntários sadios 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 em ramiprilato quando são administradas doses elevadas (10 mg) de ramipril, resultando na elevação dos níveis plasmáticos 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.

- A hidroclorotiazida: aproximadamente 70% da hidroclorotiazida é absorvida após administração oral, apresentando biodisponibilidade de aproximadamente 70%.

A concentração máxima de 70 ng/mL foi alcançada de 1,5 a 4 horas após administração oral de 12,5 mg de hidroclorotiazida; a concentração máxima de 142 ng/mL é alcançada de 2 a 5 horas após a administração oral de 25 mg de hidroclorotiazida e a concentração máxima de 260 ng/mL é atingida de 2 a 4 horas

após a administração oral de 50 mg de hidroclorotiazida. Aproximadamente 40% da hidroclorotiazida são ligadas às proteínas plasmáticas.

A hidroclorotiazida é quase que totalmente excretada (mais de 95%) pela via renal na forma inalterada. Após administração de dose oral única, 50 a 70% são excretados dentro de 24 horas. É possível detectar na urina quantidades da substância em menos de 60 minutos após sua administração.

A meia-vida de eliminação é de 5 a 6 horas. No caso de insuficiência renal, a excreção é reduzida e a meia-vida prolongada. O *clearance* renal da hidroclorotiazida é intimamente correlacionado ao *clearance* de creatinina. Em pacientes com taxa de filtração glomerular menor do que 10 mL/min apenas 10% da dose administrada foi encontrada na urina. Estudos mais recentes indicam que parte do fármaco é excretada por via não renal (bile). A hidroclorotiazida passa em pequenas quantidades para o leite materno.

Não foram observadas alterações relevantes na farmacocinética da hidroclorotiazida na cirrose hepática.

Não há estudos disponíveis de farmacocinética em pacientes com insuficiência cardíaca.

A combinação ramipril + hidroclorotiazida: quando ramipril e hidroclorotiazida são administrados conjuntamente, não há influência na biodisponibilidade dos componentes isoladamente.

Pode-se considerar como bioequivalente a combinação de doses fixas de comprimidos de 5 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida e a combinação livre de cápsulas de 5 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida.

Dados de segurança não clínicos:

Toxicidade aguda:

- O ramipril: como o ramipril apresenta DL₅₀ maior que 10.000 mg/kg de peso corpóreo em camundongos e ratos e acima de 1.000 mg/kg de peso corpóreo em cães de raça *beagle*, considera-se que a administração oral de ramipril seja isenta de toxicidade aguda.
- A hidroclorotiazida: em estudos de toxicidade aguda em camundongos, a DL₅₀ (após administração oral) é maior que 10.000 mg/kg de peso corpóreo e 884 mg/kg de peso corpóreo após administração intravenosa.

Em ratos, a DL₅₀ aguda após administração intravenosa foi de 461 mg/kg de peso corpóreo e em cães foi de aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corpóreo. Cães toleram doses ≥ 2.000 mg/kg de peso corpóreo após administração oral sem demonstrarem qualquer sinal de toxicidade.

- A combinação ramipril + hidroclorotiazida: a DL₅₀ oral em ratos e camundongos é maior que 10.000 mg/kg de peso corpóreo, ou seja, a combinação de ramipril + hidroclorotiazida (1:5) é totalmente isenta de toxicidade aguda. Isto é consistente com os resultados do teste de toxicidade aguda com cada substância isoladamente.

Toxicidade crônica:

- O ramipril: estudos envolvendo administração crônica foram conduzidos em ratos, cães e macacos. Em ratos, as doses diárias da ordem de 40 mg/kg de peso corpóreo resultaram em alteração nos eletrólitos plasmáticos e em anemia. Em doses diárias $>3,2$ mg/kg de peso corpóreo houve algumas evidências de alteração na morfologia renal (atrofia do túbulo distal). Entretanto, esses efeitos podem ser explicados em termos farmacodinâmicos e são característicos da classe da substância. Doses diárias de 2 mg/kg de peso corpóreo foram toleradas por ratos sem que houvesse ocorrência de efeitos tóxicos. A atrofia tubular é encontrada em ratos, porém não em cães e macacos.

Foi observado um alargamento pronunciado do aparelho justaglomerular como expressão da atividade farmacodinâmica do ramipril (um sinal de aumento da produção de renina como reação à redução da formação de angiotensina II) em cães e macacos, especialmente quando foram administradas doses diárias ≥ 250 mg/kg de peso corpóreo. Também foram encontradas indicações de alteração dos eletrólitos plasmáticos e alterações do perfil sanguíneo em cães e macacos. Cães e macacos toleraram doses diárias de 2,5 mg/kg de peso corpóreo e 8 mg/kg de peso corpóreo, respectivamente sem que fossem observados efeitos tóxicos.

- A hidroclorotiazida: foram realizados estudos de toxicidade oral subcrônica (subaguda) em ratos com doses diárias de 500, 1000 e 2000 mg/kg de peso corpóreo (5 dias por semana durante um período de 3 semanas) que não produziram sinais de efeito tóxico da substância: tais fatalidades ocorridas foram atribuídas a pneumonias.

Em estudos conduzidos em cães que receberam doses diárias de 250, 500 e 1000 mg/kg de peso corpóreo durante um período de 8 semanas, nenhum evento sério foi observado, com exceção da alteração no balanço eletrolítico. Estudos de toxicidade crônica que foram conduzidos em ratos recebendo doses orais de até 2.000 mg/kg de peso corpóreo, durante 5 dias/semana, durante um período de 26 semanas não revelaram sinais de efeito tóxico da substância e nenhuma alteração foi notada que possa ser atribuída à substância durante a investigação pós-morte. Durante um período de 26 semanas, cães receberam diariamente doses de 125, 250 e 500 mg/kg de peso corpóreo (entretanto, no grupo de 500 mg a medicação foi interrompida após a 7ª semana, por 11 semanas). Houve uma pequena redução do potássio plasmático. Além disso, durante o curso da investigação macroscópica, pequenas quantidades de precipitados amarelo-cristalinos foram encontradas nas bexigas de 2 dos 12 cães. As investigações histomorfológicas não revelaram nenhum distúrbio que possa ser atribuído à substância.

- A combinação ramipril + hidroclorotiazida: com exceção das alterações no balanço eletrolítico, os estudos conduzidos em ratos e macacos não produziram nenhum achado notável.

Toxicidade reprodutiva:

- O ramipril: 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 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 a mulheres durante o 2º e 3º trimestres de gravidez, foram observados efeitos tóxicos nos fetos e nos recém-nascidos, incluindo – às vezes em conjunto com oligodrâmnios (provavelmente como resultado de alteração da função renal fetal) – deformidades craniofaciais, hipoplasias pulmonares, contraturas nos membros fetais, hipotensão, anúria, insuficiência renal irreversível e reversível, assim como óbito. Também foram relatados em humanos partos prematuros, crescimento intrauterino retardado e persistência do ducto de Botallo. Entretanto, não é conhecido se estes fenômenos são consequências da exposição aos inibidores da ECA.

- A hidroclorotiazida: em estudos conduzidos em animais, a hidroclorotiazida atravessou a placenta. Estudos conduzidos em camundongos, ratos e coelhos não produziram indicação de efeito teratogênico.

Houve um estudo no quais 7.500 gestantes utilizaram hidroclorotiazida. Destas, 107 medicaram-se com hidroclorotiazida no 1º trimestre de gestação.

Tem-se a suspeita de desenvolvimento de trombopenia neonatal após administração de hidroclorotiazida na segunda metade da gestação.

Existe a possibilidade da alteração no balanço eletrolítico em gestantes afetar o feto.

- A combinação ramipril + hidroclorotiazida: em estudos de embriotoxicidade, esta combinação foi administrada durante a fase crítica da organogênese: em ratas, com doses diárias de 1, 10, 150, 600 ou 2400 mg/kg de peso corpóreo e com coelhas, com doses diárias de 0,96; 2,40; ou 6,00 mg/kg de peso corpóreo.

A hidroclorotiazida foi estudada de maneira similar, isoladamente em doses diárias de 125, 500 ou 2.000 mg/kg de peso corpóreo em ratas, e em doses diárias de 2 mg/kg de peso corpóreo em coelhas; estas doses correspondem às proporções de hidroclorotiazida contidas na combinação de altas doses.

Em estudos conduzidos em ratas com cria, a combinação foi administrada nas doses de 1 mg/kg e 10 mg/kg de peso corpóreo sem complicações. Doses ≥ 150 mg/kg de peso corpóreo mostraram efeitos tóxicos nestas ratas e resultaram em redução da alimentação e desenvolvimento de peso. Os pesos do coração e do fígado foram reduzidos. Sintomas clínicos de toxicidade e óbitos ocorreram com administração de doses de 2 400 mg/kg de peso corpóreo.

Nas doses ≥ 150 mg/kg de peso corpóreo, houve aumento da excreção urinária e após 2400 mg/kg de peso corpóreo os pesos dos rins foram discretamente aumentados. Esses efeitos são atribuídos à ação farmacodinâmica da hidroclorotiazida.

O desenvolvimento do embrião não é afetado pela dose de 1 mg/kg de peso corpóreo. Doses ≥ 10 mg/kg de peso corpóreo resultaram em discreto retardo do desenvolvimento do feto, o que se manifesta em ossificação esquelética atrasada e em doses ≥ 150 mg/kg de peso corpóreo, em reduzido peso e altura. A placenta também teve seu peso reduzido.

Investigações morfológicas conduzidas em fetos revelaram aumento das ocorrências de dilatação da pélvis renal e do ureter, bem como aumento da ondulação e da espessura das costelas em doses ≥ 150 mg/kg de peso corpóreo e em doses ≥ 600 mg/kg de peso corpóreo, redução da curvatura da escápula e dos ossos dos membros. Estes estudos com hidroclorotiazida isoladamente confirmam que o aumento do retardo do desenvolvimento fetal é devido à ação do diurético. As outras conclusões apontam uma ação conjunta dos dois componentes na combinação.

A administração da combinação em coelhas em doses de 0,96 mg/kg de peso corpóreo resultou em leve redução da ingestão de alimentação e estagnação do peso corpóreo. Entretanto, não houve efeito adverso no desenvolvimento intrauterino da prole.

Após administrações de doses de 2,40 e 6,00 mg/kg de peso corpóreo, as coelhas com cria reduziram sua ingestão de alimentos e água e perderam peso corpóreo; além disso, óbitos e abortos espontâneos ocorreram com esta dosagem e os fetos vivos mostraram discreto retardo do crescimento no nascimento. Não foi detectado nenhum sinal de anomalias externas ou de anomalias afetando órgãos internos e o esqueleto dos fetos que pudessem ser atribuídos à administração combinada.

Quando a hidroclorotiazida foi administrada isoladamente em doses diária de 2 mg/kg de peso corpóreo, foi tolerada pelas coelhas e pelos seus fetos.

Os dois estudos em ratas e coelhas revelaram que a combinação é de algum modo mais tóxico do que os componentes isolados, porém nenhum estudo revelou sinais de efeito teratogênico da combinação ou da hidroclorotiazida.

Estudos foram conduzidos em ratas para determinar a toxicidade peri e pós-natal da combinação; doses orais diárias de 10 e 60 mg/kg de peso corpóreo foram administradas durante o último terço da gestação e durante as 3 semanas de lactação. Nas doses de 10 mg/kg de peso corpóreo, a droga não apresentou efeito adverso na condição geral das ratas, no curso da gestação ou do parto e também não resultou em distúrbio nos desenvolvimentos intrauterino e pós-natal da prole.

Após administração de 60 mg/kg de peso corpóreo, as ratas reduziram discretamente sua ingestão de alimento e seus filhotes mostraram discreta redução de peso no nascimento e durante a primeira semana de vida em diante. No período subsequente, o desenvolvimento pós-natal dos filhotes não apresentou

fatos notáveis e a incidência de dilatação da pélvis renal não apresentou aumento (como foi observado após administração de altas doses de ramipril).

Estudos de possível alteração da fertilidade e na capacidade reprodutiva não foram conduzidos com a combinação, pois nenhum efeito tóxico é esperado com base nos resultados dos componentes isoladamente.

Toxicidade imunológica

- O ramipril: estudos toxicológicos demonstraram que o ramipril não possui nenhum efeito imunotóxico.

Mutagenicidade:

- O ramipril: testes extensivos de mutagenicidade, utilizando vários sistemas de testes, demonstraram que o ramipril não apresenta nenhuma propriedade mutagênica ou genotóxica.

- A hidroclorotiazida: há evidências limitadas da genotoxicidade da hidroclorotiazida *in vitro*. Pode-se deduzir a partir dos dados *in vivo* que a substância não é mutagênica.

- A combinação ramipril + hidroclorotiazida: não foram realizados estudos de mutagenicidade com esta combinação, pois os resultados dos testes com cada componente isoladamente não demonstraram evidência de qualquer tipo de risco.

Carcinogenicidade:

- O ramipril: estudos prolongados em ratos e camundongos não demonstraram nenhuma indicação de efeito carcinogênico.

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.

- A hidroclorotiazida: um estudo de carcinogenicidade com hidroclorotiazida em camundongos produziu uma evidência equivocada da atividade carcinogênica em animais machos quando da administração de altas doses (na forma de uma incidência aumentada da neoplasia hepatocelular). Não houve evidências de carcinogenicidade em camundongos fêmeas. Um estudo com hidroclorotiazida, em ratos e ratas, também não apresentou evidência de carcinogenicidade potencial.

Resumindo-se todos estes pontos, pode-se assumir que a hidroclorotiazida não apresenta potencial neoplásico.

- A combinação ramipril + hidroclorotiazida: estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos com esta combinação, uma vez que os resultados dos testes com cada componente isoladamente não demonstrou nenhuma evidência de tal risco.

Indicações:

Hipertensão arterial em pacientes nos quais o uso da associação ramipril/hidroclorotiazida esteja indicado.

Contraindicações:

A associação ramipril + hidroclorotiazida não deve ser utilizada em casos de:

- **Hipersensibilidade ao ramipril, a qualquer outro inibidor da ECA, à hidroclorotiazida, a outros diuréticos tiazídicos, a sulfonamidas, ou a qualquer um dos excipientes da fórmula;**
- **Pacientes com história de edema angioneurótico;**
- **Pacientes com comprometimento severo da função renal, com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min/1,73m² de área de superfície corpórea e em pacientes sob diálise;**
- **Pacientes com estenose bilateral da artéria renal hemodinamicamente relevante ou unilateral em rim único;**
- **Pacientes com distúrbio significativo no balanço eletrolítico, podem apresentar piora após tratamento com ramipril + hidroclorotiazida (exemplo: hipopotassemia, hiponatremia ou hipercalcemia);**
- **Pacientes com comprometimento severo da função hepática;**
- **Durante a gravidez;**
- **Em lactantes.**

O uso concomitante de inibidores da ECA e tratamentos extracorporais que façam o sangue entrar em contato com superfícies negativamente carregadas devem ser evitados, pois podem acarretar reações anafilactoides severas. Tais 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.

Precauções e advertências:

Precauções:

O tratamento com a combinação ramipril + hidroclorotiazida requer supervisão médica regular.

Em pacientes com o sistema renina angiotensina hiperestimulado:

São recomendados cuidados especiais no tratamento de pacientes com o sistema renina-angiotensina hiperestimulado (ver posologia).

Tais pacientes estão sob risco de uma queda aguda pronunciada da pressão arterial e deterioração da função renal devido à inibição da ECA, especialmente quando um inibidor da ECA é administrado pela primeira vez ou é administrado em uma dose maior pela primeira vez. Doses iniciais ou aumento destas doses iniciais devem ser acompanhados por meio de monitorização rigorosa da pressão arterial até que se exclua a possibilidade de redução aguda da pressão arterial.

A ativação significativa do sistema renina-angiotensina pode ser prevista, 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 concomitante e particularmente severa. Em caso de insuficiência cardíaca severa, a fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- em pacientes com impedimento hemodinamicamente relevante do influxo ou do efluxo ventricular esquerdo (por exemplo: estenose da válvula aórtica ou da válvula mitral). A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial;
- em pacientes com estenose da artéria renal hemodinamicamente relevante.

A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial:

- em pacientes pré-tratados com diurético, nos quais a interrupção do tratamento ou a redução 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 e líquidos é inadequada).

Geralmente se recomenda que quadros de desidratação, hipovolemia ou depleção salina 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). Quando essas condições tornarem-se clinicamente relevantes, o tratamento com a combinação ramipril + hidroclorotiazida somente deverá ser iniciado ou continuado se medidas apropriadas forem tomadas concomitantemente para prevenir uma excessiva redução na pressão arterial e deterioração da função renal.

Pacientes com risco especial de redução acentuada da pressão arterial:

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

Idosos:

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

Monitorização da função renal:

É recomendado que a função renal seja monitorizada, especialmente nas primeiras semanas de tratamento. Uma monitorização cuidadosa é particularmente necessária em pacientes com:

- insuficiência cardíaca;
- doença vascular renal, incluindo pacientes com estenose unilateral e artéria renal hemodinamicamente relevante. Neste último grupo de pacientes, mesmo um pequeno aumento da creatinina sérica pode ser indicativo de perda unilateral da função renal;
- alteração da função renal;
- transplante renal.

Monitorização eletrolítica:

Recomenda-se monitorização regular de sódio, potássio, cálcio e ácido úrico séricos e da glicemia. É necessária monitorização mais frequente do potássio sérico em pacientes com alteração da função renal.

Monitorização hematológica:

A contagem de leucócitos deve ser monitorizada para detectar uma possível leucopenia. Avaliações mais frequentes são recomendadas na fase inicial do tratamento, e 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 possam causar alterações no perfil hematológico (ver reações adversas).

Advertências:

Caso ocorra o desenvolvimento de edema angioneurótico durante o tratamento com inibidor da ECA, este deve ser interrompido imediatamente.

O edema angioneurótico pode envolver a língua, glote ou laringe. O tratamento emergencial de edema angioneurótico com risco de vida inclui administração imediata de epinefrina (administração subcutânea ou intravenosa lenta), acompanhado de monitorização do ECG e da pressão arterial. Recomenda-se hospitalização e monitorização do paciente por no mínimo 12 a 24 horas e alta hospitalar somente após o desaparecimento completo dos sintomas.

Não se dispõe de experiência suficiente com relação ao uso da combinação de ramipril + hidroclorotiazida em crianças.

Dirigindo veículos ou realizando outras tarefas que requeiram atenção:

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

Gravidez: a combinação ramipril + hidroclorotiazida não deve ser administrada durante a gravidez. Portanto, a presença de gravidez deve ser excluída antes de se iniciar o tratamento com este produto. A gravidez deve ser evitada nos casos onde a mudança para um outro tratamento sem

inibidores da ECA e diuréticos não seja possível. Caso contrário existirá um risco de dano ao feto.

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

Lactação: se o tratamento com a combinação de ramipril + hidroclorotiazida for necessário durante a lactação, a paciente não deverá amamentar para prevenir a ingestão pelo recém-nascido de pequenas quantidades de ramipril e hidroclorotiazida com o leite materno.

Pediatria: ainda não foram estabelecidas a segurança e a eficácia desta combinação em crianças.

Interações medicamentosas:

Combinações contraindicadas: tratamentos extracorporais que façam o sangue entrar em contato com superfícies negativamente carregadas como o caso de diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (membranas de poliacrilonitilila) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano pode acarretar em: risco de reações anafilactoides severas (ver contraindicações).

Associações não recomendadas:

Sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio e heparina: é possível que haja aumento na concentração sérica de potássio. Monitorização cautelosa é requerida quando o tratamento for concomitante com diuréticos poupadores de potássio (por exemplo: espironolactona) ou sais de potássio.

Precauções no uso de:

Agentes anti-hipertensivos e outras substâncias com potencial anti-hipertensivo (por exemplo: nitratos, antidepressivos cíclicos, anestésicos): a potencialização do efeito anti-hipertensivo deve ser prevista (a respeito de diuréticos ver também precauções e advertências, reações adversas e posologia).

Vasopressores simpatomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensivo da combinação de ramipril + hidroclorotiazida. Recomenda-se cuidadosa monitorização da pressão arterial. Além disso, os efeitos dos vasopressores simpatomiméticos podem ser atenuados pela hidroclorotiazida.

Alopurinol, imunossupressores, corticosteroides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o quadro hematológico: possibilidade aumentada de reações hematológicas (ver precauções e advertências).

Sais de lítio: redução da excreção de lítio. Isto pode levar a níveis séricos elevados de lítio e risco aumentado de sua toxicidade. Portanto, os níveis de lítio devem ser monitorizados.

Agentes antidiabéticos (medicamentos como insulina e derivados da sulfonilureia): os inibidores da ECA podem reduzir a resistência à insulina. Em casos isolados, esta redução pode resultar em reações hipoglicêmicas em pacientes tratados concomitantemente com antidiabéticos. A hidroclorotiazida pode atenuar os efeitos dos antidiabéticos. É necessária monitorização cautelosa da glicemia na fase inicial da coadministração.

As seguintes interações com outras substâncias devem ser consideradas quando da utilização concomitantemente da combinação de ramipril + hidroclorotiazida com:

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (por exemplo, indometacina) e ácido acetilsalicílico: possível atenuação do efeito da combinação de ramipril + hidroclorotiazida, bem como desenvolvimento de insuficiência renal aguda ou aumento do potássio sérico.

Heparina: possível aumento na concentração sérica de potássio.

Corticosteróides, carbenoxolonas, grandes quantidades de alcaçuz, o uso prolongado de laxantes e outros agentes espoliadores de potássio: podem levar ao desenvolvimento de hipopotassemia.

Preparações digitálicas: possível intensificação da toxicidade dos digitálicos como resultante de alterações nas concentrações eletrolíticas (por exemplo: hipopotassemia, hipomagnesemia).

Metildopa: possível hemodiálise.

Administração enteral de substâncias trocadoras de íons, tais como colestiramina: absorção reduzida da hidroclorotiazida.

Relaxantes musculares do tipo curare: possível intensificação ou prolongamento do efeito relaxante muscular.

Álcool: o ramipril pode aumentar a vasodilatação e conseqüentemente potencializar o efeito do álcool.

Sal: possível atenuação do efeito anti-hipertensivo pela ingestão aumentada de sal na dieta.

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.

Ausência de interação medicamentosa farmacocinética: não há dados disponíveis até o momento.

Interferência em testes laboratoriais e diagnósticos:

Teste da função paratireoideana: a hidroclorotiazida estimula a reabsorção renal de cálcio e pode levar a hipercalcemia. Isto deve ser considerado quando da condução de teste de função paratireoideana

Reações adversas/colaterais:

Como a combinação de ramipril + hidroclorotiazida é um agente anti-hipertensivo, muitas das suas reações adversas são efeitos secundários à sua ação de redução da pressão arterial que resulta na contra regulação adrenérgica ou na hipoperfusão corpórea. Numerosos outros efeitos (por exemplo, efeitos no balanço eletrolítico, algumas reações anafilactoides ou reações inflamatórias das membranas mucosas) ocorrem devido à inibição da ECA ou a outras ações farmacológicas do ramipril ou da hidroclorotiazida. As seguintes reações adversas foram observadas durante o tratamento com a combinação ramipril + hidroclorotiazida, seus constituintes ramipril e hidroclorotiazida, outros inibidores da ECA ou diuréticos semelhantes, podendo, portanto, ocorrer:

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 grave ou precipitação ou intensificação do fenômeno de Raynaud, 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 ou parestesia.

Rins e balanço salino:

Excepcionalmente pode ocorrer aumento da ureia e creatinina séricas e alteração da função renal; em casos isolados pode ocorrer progressão da insuficiência renal aguda.

Em casos isolados, nefrite intersticial pode desenvolver-se durante tratamento com a hidroclorotiazida.

Em casos isolados, a existência prévia de proteinúria pode ser deteriorada sob tratamento com a combinação de ramipril + hidroclorotiazida, embora inibidores da ECA geralmente reduzam a proteinúria.

A combinação ramipril + hidroclorotiazida pode causar ou contribuir para um declínio na concentração sérica de sódio, principalmente quando associado a um regime de restrição de sal. A hidroclorotiazida pode contribuir ou levar ao desenvolvimento de hipocloremia, hipomagnesemia, bem como hipercalcemia. Além disso, a combinação ramipril + hidroclorotiazida pode contribuir para o desenvolvimento ou agravamento de uma alcalose metabólica.

Raramente o componente ramipril pode causar ou contribuir para um aumento na concentração de potássio sérico, enquanto o componente hidroclorotiazida pode causar ou contribuir para um declínio de tal concentração. Assim sendo, durante o tratamento com a combinação ramipril + hidroclorotiazida é possível ocorrer tanto aumento como diminuição nos níveis de potássio.

Sinais gerais de distúrbios no balanço eletrolítico incluem: cansaço, cefaleia, tonturas, sonolência, confusão, apatia, câibra muscular, tetania, além de fraqueza muscular, distúrbios gastrintestinais e sede intensificada.

Particularmente no começo do tratamento, pode ocorrer um aumento transitório na excreção de fluídos. Isto pode ser a expressão do efeito diurético da hidroclorotiazida como também uma compensação cardíaca. Se houver desenvolvimento de depleção de líquidos, particularmente em pacientes idosos, pode ocorrer hemoconcentração ou, em casos especialmente graves, trombose.

Trato respiratório, reações anafilática/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.

A administração de hidroclorotiazida pode induzir a pneumonite e edema pulmonar, possivelmente como resultado de reação alérgica.

Excepcionalmente pode ocorrer edema angioneurótico leve, farmacologicamente mediado (a incidência de angioedema relacionado a inibidores da ECA parece ser maior em negros, isto é em afrocaribenhos, comparativamente a pacientes não negros). Reações graves deste tipo ou de outros, reações anafiláticas/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. Houve relato de casos raros de desenvolvimento de exantema maculopapular, exantema e enantema liquenoide, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, alopecia ou fotossensibilidade, bem como, casos isolados de pênfigo, exacerbação ou desenvolvimento de psoríase, exantema e enantema penfigoide ou onicólise.

Existe a possibilidade de ocorrência de reações anafiláticas à hidroclorotiazida.

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. 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 (ver Interações medicamentosas e Precauções e advertências).

Em casos isolados, pode ocorrer desenvolvimento de anemia hemolítica.

Outras reações adversas:

Excepcionalmente podem 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 podem ocorrer: vasculites, mialgia, artralgia, grave e eosinofilia, assim como contagem elevada de anticorpos antinucleares. Numa relação temporal com a administração de hidroclorotiazida, foi descrito o desenvolvimento de lúpus eritematoso.

Durante o tratamento com hidroclorotiazida – e, por consequência, com a combinação de ramipril + hidroclorotiazida – pode ocorrer aumento na concentração sanguínea de ácido úrico. Isto pode levar a crises de gota,

principalmente naqueles pacientes nos quais os níveis de ácido úrico já são elevados. A hidroclorotiazida pode diminuir a tolerância à glicose, podendo levar a uma deterioração das condições metabólicas em pacientes com *diabetes mellitus*. Pode ocorrer a primeira manifestação de *diabetes mellitus* latente.

A hidroclorotiazida pode causar aumento nos níveis de colesterol e triglicérides.

Posologia:

A posologia é baseada no efeito anti-hipertensivo desejado e na tolerabilidade dos pacientes ao fármaco. O tratamento com ECATOR H é geralmente a longo prazo. A duração do tratamento é determinada pelo médico.

A seguinte posologia aplica-se quando da ausência de situações especiais definidas abaixo.

A posologia inicial usual é de 2,5mg+12,5mg de ECATOR H diariamente. Se necessário, a dose poderá ser aumentada em intervalos de 2 a 3 semanas, até um máximo permitido de 2 comprimidos ao dia. Na maioria dos casos a pressão arterial será reduzida suficientemente após 2,5mg+12,5mg a 5mg+25mg de ECATOR H por dia.

Situações especiais:

- Posologia para pacientes previamente tratados com diuréticos:

Nos pacientes tratados previamente com diuréticos, deve-se tomar o cuidado de descontinuar-lo no mínimo 2 a 3 dias ou mais (dependendo da duração da ação do diurético) antes de começar o tratamento com ECATOR H, ou que seja, deve-se pelo menos reduzir gradativamente a dose deste.

O médico decidirá, em cada caso individualmente, se a interrupção ou redução da dose é possível e em quanto tempo deverá ocorrer.

Se a interrupção não for possível, o tratamento deverá ser iniciado com a dose mínima de ramipril (1,25 mg/dia de ramipril) em monoterapia. Subsequentemente, deve-se proceder a mudança para uma dose inicial não superior a 2,5mg+12,5mg de ECATOR H.

- Posologia para pacientes com insuficiência renal:

Clearance de creatinina entre 60 e 30 mL/min/1,73 m² de área de superfície corpórea: o tratamento deve começar com ramipril isoladamente, em dose diária de 1,25 mg. Após o gradual aumento da dose de ramipril, o tratamento com ECATOR H é iniciado com uma dose diária de 2,5mg+12,5mg de ECATOR H, administrada uma vez ao dia. A dose diária máxima permitida nesses pacientes é de 1 comprimido de ECATOR H.

Quando não for possível medir o *clearance* de creatinina, ele pode ser calculado baseado no nível de creatinina sérica, aplicando-se a seguinte fórmula (equação de Cockcroft):

Clearance de creatinina (ml/min) =

Homem:
$$\frac{\text{Peso corporal (Kg)} \times (140 - \text{idade em anos})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mulher: multiplique o produto da equação acima por 0,85.

Administração: ECATOR H deve ser deglutido inteiro com uma quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo de água).

ECATOR H pode ser ingerido antes, durante ou após as refeições.

Geralmente se recomenda que ECATOR H, de acordo com a prescrição, seja administrado no café da manhã, em dose única diária.

Superdosagem:

Sintomas: a superdosagem pode causar diurese persistente, vasodilatação periférica excessiva (com hipotensão acentuada e choque), bradicardia, alterações eletrolíticas, insuficiência renal, arritmias cardíacas, alterações de consciência incluindo coma, convulsões cerebrais, paresia e íleo paralítico.

Em pacientes com obstrução do fluxo urinário (por exemplo, devido a hiperplasia prostática), uma diurese repentina pode induzir a uma retenção urinária aguda com distensão exagerada da bexiga.

Tratamento: desintoxicação primária, por exemplo, por meio de lavagem gástrica, administração de adsorventes e sulfato de sódio (se possível durante os primeiros 30 min). Em caso de hipotensão, deve-se considerar a administração de agonistas

α 1-adrenérgicos (por exemplo: norepinefrina e dopamina) e de angiotensina II (angiotensinamida), adicionalmente 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 Contraindicações.

A hidroclorotiazida é dialisável.

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.

IV – DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.0525.0028

Farmacêutica Responsável:

Dra. Cintia M. Ito Sakaguti- CRF-SP nº 31.875

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Avenida Tamboré, 1180 – Módulo A5

Barueri – SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad - Índia

SAC: 0800.7708818

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho



BU-02