

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ramipril Farmoz, 1,25 mg cápsulas
Ramipril Farmoz, 2,5 mg cápsulas
Ramipril Farmoz, 5 mg cápsulas
Ramipril Farmoz, 10 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 1,25 mg de ramipril.
Cada cápsula contém 2,5 mg de ramipril.
Cada cápsula contém 5 mg de ramipril.
Cada cápsula contém 10 mg de ramipril.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas.

As cápsulas de Ramipril Farmoz 1,25 mg são de cor cinza claro.
As cápsulas de Ramipril Farmoz 2,5 mg, são cinza claro/verde claro.
As cápsulas de Ramipril Farmoz 5 mg, são cinza claro/verde.
As cápsulas de Ramipril Farmoz 10 mg, são cinza claro/verde escuro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento da hipertensão.

- Prevenção cardiovascular: redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares em doentes com: doença aterotrombótica cardiovascular clinicamente manifesta (história de doença cardíaca coronária ou AVC, ou doença vascular periférica) ou diabetes associado a pelo menos um fator de risco cardiovascular (ver secção 5.1).

- Tratamento da doença renal:

Nefropatia glomerular diabética incipiente conforme definido pela presença de microalbuminúria,
Nefropatia glomerular diabética clinicamente manifesta definida pela presença de macroproteinúria em doentes com pelo menos um fator de risco cardiovascular (ver secção 5.1),
Nefropatia glomerular não diabética clinicamente manifesta, definida pela presença de macroproteinúria \geq 3 g/dia (ver secção 5.1).

- Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática.

- Prevenção secundária na sequência de enfarte agudo do miocárdio: redução da mortalidade a partir da fase aguda do enfarte do miocárdio em doentes com sinais clínicos de insuficiência cardíaca com início há mais de 48 horas após um enfarte agudo do miocárdio.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A administração de Ramipril Farmoz é recomendada em toma única diária, à mesma hora do dia. Ramipril Farmoz pode ser tomado antes, com, ou após as refeições, porque a ingestão de alimentos não altera a sua biodisponibilidade (ver secção 5.2). Ramipril Farmoz tem de ser engolido com líquido. Não deve ser partido ou mastigado.

Adultos

Doentes tratados com diuréticos

Poderá ocorrer hipotensão na sequência do início da terapêutica com Ramipril Farmoz ; esta ocorrência é mais provável em doentes tratados concomitantemente com diuréticos. Consequentemente recomenda-se alguma precaução uma vez que estes doentes podem ter depleção de volume e/ou sal.

Se possível, o diurético deve ser interrompido 2 a 3 dias antes do início da terapia com Ramipril Farmoz (ver secção 4.4).

Em doentes hipertensos nos quais não seja efetuada a interrupção do diurético, a terapêutica com Ramipril Farmoz deve ser iniciada com uma dose de 1,25 mg. Deve ser efetuada a monitorização da função renal e do potássio sérico. A dosagem subsequente de Ramipril Farmoz deve ser ajustada de acordo com a pressão arterial alvo.

Hipertensão

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente (ver secção 4.4) e o controlo da pressão arterial.

Ramipril Farmoz pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outras classes de medicamentos anti-hipertensores (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Dose inicial

Ramipril Farmoz deve ser iniciado de forma gradual, sendo a dose inicial diária recomendada de 2,5 mg. Após a toma da dose inicial, os doentes com uma forte ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona poderão sentir uma excessiva e súbita diminuição da pressão arterial. A dose inicial recomendada neste tipo de doentes é de 1,25 mg, sendo que o início do tratamento deverá decorrer sob supervisão médica (ver secção 4.4).

Titulação e dose de manutenção

A dose pode ser duplicada a cada duas a quatro semanas de forma a alcançar progressivamente a pressão arterial alvo; a dose máxima permitida de Ramipril Farmoz é de 10 mg diários. Geralmente a dose é administrada em toma única diária.

Prevenção cardiovascular

Dose inicial

A dose inicial recomendada é de 2,5 mg de Ramipril Farmoz em toma única diária.

Titulação e dose de manutenção

Dependendo da tolerabilidade do doente à substância ativa, a dose deve ser incrementada gradualmente. Recomenda-se a duplicação da dose após uma ou duas semanas de tratamento e – após outras duas a três semanas – incrementar a dose até à dose de manutenção alvo, de 10 mg de Ramipril Farmoz em toma única diária.

Consulte também a secção acima sobre posologia em doentes tratados com diuréticos.

Tratamento da doença renal

Em doentes com diabetes e microalbuminúria:

Dose inicial

A dose inicial recomendada é de 1,25 mg de Ramipril Farmoz em toma única diária.

Titulação e dose de manutenção

Dependendo da tolerabilidade do doente à substância ativa, a dose deve ser incrementada gradualmente. Recomenda-se a duplicação da dose única diária para 2,5 mg após duas semanas e depois para 5 mg após duas semanas adicionais.

Em doentes com diabetes e pelo menos um fator de risco cardiovascular:

Dose inicial

A dose inicial recomendada é de 2,5 mg de Ramipril Farmoz em toma única diária.

Titulação e dose de manutenção

Dependendo da tolerabilidade do doente à substância ativa, a dose é aumentada subseqüentemente. Recomenda-se a duplicação da dose diária para 5 mg de Ramipril Farmoz após uma ou duas semanas e depois para 10 mg de Ramipril Farmoz após duas a três semanas adicionais. A dose diária alvo é de 10 mg. Em doentes com nefropatia não diabética definida por macroproteinúria ≥ 3 g/dia.

Dose inicial

A dose inicial recomendada é de 1,25 mg de Ramipril Farmoz em toma única diária.

Titulação e dose de manutenção

Dependendo da tolerabilidade do doente à substância ativa, a dose deve ser incrementada gradualmente. Recomenda-se a duplicação da dose única diária para 2,5 mg após duas semanas e depois para 5 mg após duas semanas adicionais.

Insuficiência cardíaca sintomática

Dose inicial

Em doentes estabilizados sob o efeito de terapêutica diurética, a dose inicial recomendada é de 1,25 mg diários.

Titulação e dose de manutenção

Ramipril Farmoz deve ser titulado pela duplicação da dose a cada uma a duas semanas, até uma dose diária máxima de 10 mg. É preferível a administração em duas tomas diárias.

Prevenção secundária após enfarte agudo do miocárdio associado a insuficiência cardíaca

Dose inicial

Nas 48 horas subseqüentes a um enfarte do miocárdio e num doente clínica e hemodinamicamente estabilizado, a dose inicial é de 2,5 mg duas vezes por dia durante três dias. Se a dose inicial de 2,5 mg não for tolerada, deve administrar-se uma dose de 1,25 mg duas vezes por dia durante dois dias antes de proceder ao aumento da dose para 2,5 mg e 5 mg duas vezes por dia. Se a dose não poder ser incrementada para 2,5 mg duas vezes por dia o tratamento deve ser interrompido.

Consulte também a secção acima sobre posologia em doentes tratados com diuréticos.

Titulação e dose de manutenção

A dose diária é subseqüentemente aumentada, procedendo-se à duplicação da dose a intervalos de um a três dias até alcançar a dose de manutenção alvo de 5 mg duas vezes ao dia. Sempre que possível a dose de manutenção é fracionada em 2 administrações diárias.

Caso a dose não possa ser aumentada para 2,5 mg duas vezes ao dia o tratamento deve ser interrompido. Ainda não existe experiência suficiente no tratamento de doentes com insuficiência cardíaca grave (NYHA IV) imediatamente após terem sofrido enfarte do miocárdio. No caso de a decisão tomada ser a de tratar estes doentes, recomenda-se que a terapêutica seja iniciada com 1,25 mg uma vez por dia e que seja tomada particular precaução aquando de qualquer incremento de dose.

Populações especiais

Doentes com compromisso da função renal

A dose diária em doentes com compromisso da função renal deve basear-se na depuração da creatinina (ver secção 5.2):

- se a depuração da creatinina é ≥ 60 ml/min, não é necessário proceder ao ajuste da dose inicial (2,5 mg/dia); a dose máxima diária é de 10 mg;
- se a depuração da creatinina estiver entre 30-60 ml/min, não é necessário ajustar a dose inicial (2,5 mg/dia); a dose máxima diária é de 5 mg;
- se a depuração da creatinina estiver entre 10-30 ml/min, a dose inicial é de 1,25 mg/dia e a dose máxima diária é de 5 mg;
- em doentes hipertensos a fazer hemodiálise: o ramipril é ligeiramente dialisável; a dose inicial é de 1,25 mg/dia e a dose máxima diária é de 5 mg; o medicamento deve ser administrado algumas horas após se efetuar a hemodiálise.

Doentes com compromisso da função hepática (ver secção 5.2)

Em doentes com compromisso da função hepática, o tratamento com Ramipril Farmoz só pode ser iniciado sob supervisão médica atenta, sendo a dose máxima diária de 2,5 mg de Ramipril Farmoz.

Idosos

As doses iniciais devem ser mais baixas e a subsequente titulação da dose deve ser mais gradual devido a uma maior probabilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis, especialmente em doentes muito idosos e fragilizados. Deve ponderar-se uma dose inicial reduzida de 1,25 mg de ramipril.

População pediátrica

A segurança e eficácia de ramipril nas crianças ainda não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis para o Ramipril Farmoz estão descritos nas secções 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3 mas não se podem fazer recomendações específicas para a posologia.

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a qualquer outro inibidor da ECA (Enzima de Conversão da Angiotensina).
- História de angioedema (hereditária, idiopática ou devido a angioedema prévio com inibidores da ECA ou ARA).
- Tratamentos extracorporais que promovam o contacto do sangue com superfícies carregadas negativamente (ver secção 4.5).
- Estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria renal no caso de um único rim funcionante.
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- O ramipril não pode ser utilizado em doentes com um quadro de estado de instabilidade hipotensiva ou hemodinâmica.
- O uso concomitante de Ramipril Farmoz com medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ($TFG < 60$ ml/min/1,73m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Populações especiais

Gravidez: inibidores da ECA tais como ramipril ou Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA) não devem ser iniciados durante a gravidez. A menos que a terapia continuada com inibidor da ECA/ARA seja considerada essencial, as doentes que planeiam engravidar devem ter o seu tratamento alterado para anti-hipertensores alternativos que possuam um perfil de segurança de utilização durante a gravidez estabelecido. Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA/ARA deve ser imediatamente interrompido e, se necessário, iniciada a terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Doentes com maior risco de hipotensão

- Doentes com o sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente ativado

Os doentes com o sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente ativado encontram-se em risco de diminuição aguda e pronunciada da pressão arterial e deterioração da função renal devido à inibição da ECA, especialmente quando lhes é administrado um inibidor da ECA ou um diurético concomitantemente pela primeira vez ou é efetuado um primeiro incremento de dose.

Uma ativação significativa do sistema renina-angiotensina-aldosterona deve ser antecipada, sendo necessária vigilância médica, incluindo, monitorização da pressão arterial, por exemplo em:

- doentes com hipertensão grave
- doentes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada
- doentes com impedimento do enchimento ou esvaziamento do ventrículo esquerdo hemodinamicamente relevante (p. ex., estenose da válvula mitral ou aórtica).
- doentes com estenose unilateral da artéria renal com um segundo rim funcional
- doentes com depleção salina ou de fluidos estabelecida ou que a possam vir a desenvolver (incluindo doentes que tomem diuréticos)
- doentes com cirrose hepática e/ou ascite
- doentes submetidos a uma cirurgia extensa ou durante a anestesia com agentes que provoquem hipotensão.

Geralmente, é recomendável proceder à correção da desidratação, hipovolemia ou depleção salina antes de iniciar o tratamento (em doentes com insuficiência cardíaca, contudo, tais ações corretivas devem ser ponderadas cuidadosamente face ao risco de sobrecarga de volume).

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

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

- Insuficiência cardíaca Transitória ou persistente após enfarte do miocárdio (EM)

- Doentes com risco de isquemia cardíaca ou cerebral em caso de hipotensão aguda

A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial.

Idosos

Ver secção 4.2.

Cirurgia

Recomenda-se, sempre que possível, que o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como é o caso do ramipril, seja suspenso um dia antes da cirurgia.

Monitorização da função renal

A função renal deve ser avaliada antes e durante o tratamento e a dose ajustada especialmente durante as semanas iniciais do tratamento. É necessário efetuar uma monitorização particularmente cuidadosa em doentes com compromisso da função renal (ver secção 4.2). Existe um risco de compromisso da função renal, particularmente em doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou após um transplante renal.

Angioedema

Foi notificado angioedema em doentes tratados com inibidores da ECA incluindo o ramipril (ver secção 4.8). Este risco pode ser aumentado em doentes a tomar medicações concomitantes, como inibidores mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos) (por exemplo temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptina ou racecadotril.

Em caso de angioedema o Ramipril Farmoz deve ser interrompido.

A terapia de emergência deve ser instituída de imediato. Os doentes devem ser mantidos em observação durante pelo menos 12 a 24 horas e ter alta médica após a resolução completa dos sintomas.

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com inibidores da ECA incluindo o Ramipril Farmoz (ver secção 4.8). Estes doentes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos).

Reações anafiláticas durante a dessensibilização

A probabilidade e gravidade das reações anafiláticas e anafilatóides ao veneno de insetos e outros alérgenos são incrementadas sob inibição da ECA. Deve considerar-se uma interrupção temporária do Ramipril Farmoz antes de iniciar o processo de dessensibilização.

Monitorização dos eletrólitos: Hipercaliemia

Foi observada hipercaliemia em alguns doentes tratados com inibidores da ECA incluindo o Ramipril Farmoz. Os doentes em risco de desenvolverem hipercaliemia incluem aqueles com compromisso da função renal, idade (> 70 anos), diabetes mellitus não controlada, ou aqueles que utilizam sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio e outras substâncias ativas que aumentam a quantidade de potássio no plasma ou situações como a desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica. Se a utilização concomitante dos agentes acima mencionados for considerada apropriada, recomenda-se a monitorização regular do potássio sérico (ver secção 4.5).

Monitorização dos eletrólitos: Hiponatremia

A Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética (SSIHA) e subsequente hiponatremia foram observados em alguns doentes tratados com ramipril. É recomendado que os níveis séricos de sódio sejam monitorizados regularmente em idosos e em outros doentes com risco de hiponatremia.

Neutropenia/agranulocitose

Foram muito raramente notificados casos de neutropenia/agranulocitose, bem como de trombocitopenia, anemia e depressão da medula óssea também foi reportada. Recomenda-se a monitorização da contagem das células brancas sanguíneas de forma a permitir a deteção de uma possível leucopenia. É aconselhável uma monitorização mais frequente na fase inicial do tratamento e em doentes com compromisso da função renal, doentes com doença do colagénio concomitante (p. ex. lúpus eritematoso ou esclerodermia), e os que estejam a ser tratados com outros medicamentos que possam causar alterações no quadro sanguíneo (ver secções 4.5 e 4.8).

Diferenças étnicas

Os inibidores da ECA podem causar uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que aos que não pertencentes a esta raça.

Como quaisquer outros inibidores da ECA, o ramipril pode ser menos eficaz na diminuição da pressão arterial em indivíduos de raça negra do que em doentes que não pertença a esta raça, possivelmente devido

a uma maior prevalência de hipertensão associada a um nível de renina baixo na população de hipertensos de raça negra.

Tosse

Foi notificada tosse relacionada com a utilização de inibidores da ECA. Caracteristicamente esta tosse é não produtiva, persistente e desaparece após a interrupção da terapêutica. A tosse induzida pelos inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Associações contraindicadas

Os tratamentos extracorporais que promovam o contacto do sangue com superfícies carregadas negativamente, tais como a diálise ou a hemofiltração com certas membranas de alto débito (ex. membranas de poliacrilonitrilo) e aferese de lipoproteína de baixa densidade com sulfato de dextrano devido ao aumento risco de reações anafilactóides graves (ver secção 4.3). Se este tipo de tratamento for necessário, deve considerar-se a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou de uma classe diferente de fármaco anti-hipertensor.

Precauções de utilização

Sais de potássio, heparina, diuréticos poupadores de potássio e outras substâncias ativas que aumentam o potássio plasmático (incluindo antagonistas da Angiotensina II, trimetoprim e sua combinação com sulfametoxazol em dose fixa, tacrolimus, ciclosporina): Pode ocorrer hipercalemia, conseqüentemente é necessário efetuar uma monitorização cuidadosa dos níveis de potássio séricos.

Fármacos anti-hipertensores (ex. diuréticos) e outras substâncias que podem diminuir a pressão arterial (ex. nitratos, antidepressivos tricíclicos, anestésicos, consumo agudo de álcool, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tansulosina, terazosina): Deve ser antecipado o risco de potenciação da hipotensão (ver secção 4.2 referente aos diuréticos).

Simpaticomiméticos vasopressores e outras substâncias (ex. isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina) que possam reduzir o efeito anti-hipertensor do Ramipril Farmoz: Recomenda-se a monitorização da pressão arterial.

Alopurinol, imunossuppressores, corticosteroides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que possam alterar o hemograma: Existe uma maior probabilidade de reações hematológicas (ver secção 4.4).

Sais de lítio: Os inibidores da ECA podem diminuir a excreção de lítio, tendo como consequência o aumento da toxicidade do lítio. Os níveis séricos de lítio devem ser monitorizados.

Fármacos antidiabéticos incluindo insulina: Podem ocorrer reações hipoglicémicas. Recomenda-se a monitorização dos níveis de glicemia.

Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e ácido acetilsalicílico: Deve ser antecipada a redução do efeito anti-hipertensor do Ramipril Farmoz. Para além disso, o tratamento concomitante com um inibidor da ECA

e AINEs pode causar um risco aumentado de deterioração da função renal e um aumento do potássio sérico.

Inibidores mTOR ou vildagliptina: é possível um risco aumentado de angioedema em doentes que tomam medicações concomitantes, tais como inibidores mTOR (por ex. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ou vildagliptina. Deve haver precaução na terapêutica inicial (ver secção 4.4).

Racecadotril: tem sido notificado um aumento pontencial do risco de angioedema para o uso concomitante de inibidores de ECA e inibidores de NEP tal como o racecadotril (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não é recomendada a administração de Ramipril Farmoz durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4) e está contraindicado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.3).

As evidências epidemiológicas referentes ao risco de teratogenicidade na sequência da exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre da gravidez não foram conclusivas; no entanto não é de excluir um pequeno aumento deste risco. Caso a terapêutica continuada com inibidores da ECA sejam considerada essencial, as doentes que planeiam engravidar devem ter a sua terapêutica alterada para um tratamento anti-hipertensor alternativo que tenha um perfil de segurança de utilização durante a gravidez estabelecido. Quando for diagnosticada a gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, caso seja apropriado, iniciada uma terapêutica alternativa.

A exposição a terapêutica com inibidor da ECA/Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA) durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez é uma causa conhecida de fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligodrâmnios, atraso da ossificação do crânio) e de toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia). (ver secção 5.3 "Dados de segurança pré-clínica"). Caso a exposição a inibidores da ECA tenha ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a verificação da função renal e do crânio por ultrassonografia. Os recém-nascidos cujas mães tenham tomado inibidores da ECA devem ser observados cuidadosamente para despistar casos de hipotensão, oligúria e hipercaliemia (ver também secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

Uma vez que não existe suficiente informação disponível relativa à utilização de ramipril durante o aleitamento (ver secção 5.2), a administração de Ramipril Farmoz não é recomendada, sendo preferível a administração de tratamentos alternativos com um perfil de segurança melhor estabelecido durante o aleitamento, especialmente, enquanto decorrer a amamentação de um recém-nascido ou de um lactente prematuro.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alguns efeitos adversos (por ex. sintomas de diminuição da pressão arterial como as tonturas) podem diminuir a capacidade de concentração e de reação do doente e, conseqüentemente, constituírem um risco nas situações em que estas capacidades são particularmente importantes (por ex. conduzir ou utilizar máquinas).

Esta situação pode ocorrer especialmente no início do tratamento, ou quando se procede à alteração a partir de outras preparações.

Durante várias horas após a administração da primeira dose ou dos aumentos subsequentes de dose não é aconselhável conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do ramipril inclui tosse seca persistente e reação devidas à ocorrência de hipotensão. As reações adversas graves incluem angioedema, hipercaliemia, comprometimento da função renal ou hepática, pancreatite, reações cutâneas graves e neutropenia/agranulocitose.

Lista tabelada de reações adversas

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático		Eosinofilia	Diminuição da contagem de glóbulos brancos (incluindo neutropenia ou agranulocitose), Diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, diminuição da hemoglobina, Diminuição da contagem de plaquetas		Insuficiência da medula óssea, pancitopenia, anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário					Reações anafiláticas ou anafilactóides, aumento do anticorpo antinuclear
Doenças endócrinas					Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética (SSIHA)
Doenças do metabolismo e nutrição	Aumento da concentração de potássio no sangue	Anorexia, diminuição do apetite			Diminuição do sódio no sangue
Doenças do foro psiquiátrico		Humor depressivo, ansiedade, nervosismo, inquietação, perturbações do sono incluindo sonolência	Estado confusional		Atenção alterada
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia, tonturas	Vertigens, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremor, perturbações do equilíbrio		Isquemia cerebral incluindo AVC isquêmico e ataque

					isquémico transitório, diminuição da capacidade psicomotora, sensação de queimadura, parosmia
Afeções oculares		Alterações da visão incluindo visão turva	Conjuntivite		
Afeções do ouvido e do labirinto			Diminuição da audição, acufenos		
Cardiopatias		Isquemia do miocárdio incluindo angina de peito ou enfarte do miocárdio, taquicardia, arritmia, palpitações, edema periférico			
Vasculopatias	Hipotensão, diminuição da pressão arterial ortostática, síncope	Rubor	Estenose vascular, hipoperfusão, vasculite		Fenómeno de Raynaud
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse irritativa não produtiva, bronquite, sinusite, dispneia	Broncospasmo incluindo agravamento da asma, congestão nasal			
Doenças gastrointestinais	Inflamação gastrointestinal, alterações digestivas, desconforto abdominal, dispepsia, diarreia, náuseas, vômitos	Pancreatite (foram notificados muito excecionalmente casos de desfecho fatal com a utilização de inibidores da ECA), aumento das enzimas pancreáticas, angioedema do intestino delgado, dor da região abdominal superior incluindo gastrite, obstipação, boca seca	Glossite		Estomatite aftosa
Afeções hepatobiliares		Aumento das enzimas hepáticas e/ou aumento da bilirrubina conjugada	Icterícia colestática, lesões hepatocelulares		Insuficiência hepática aguda, hepatite colestática ou citolítica (o desfecho fatal é

					muito excepcional)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea, em particular maculo-papular	Angioedema: obstrução das vias respiratórias decorrente de angioedema, pode muito excepcionalmente ter um desfecho fatal; prurido, hiperhidrose	Dermatite exfoliativa, urticária, onicólise	Reação de fotossensibilidade	Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, psoríase pênfigo agravada, dermatite psoriasiforme, penfigóide ou exantema ou enantema liquenóide, alopecia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares, mialgia	Artralgia			
Doenças renais e urinárias		Compromisso da função renal incluindo insuficiência renal aguda, aumento do débito urinário, agravamento de uma proteinúria pré-existente, aumento da ureia no sangue, aumento da creatinina sanguínea			
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Disfunção erétil temporária, diminuição da libido			Ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local da administração	Dor torácica, fadiga	Pirexia	Astenia		

População pediátrica

A segurança do ramipril foi monitorizada em 325 crianças e adolescentes com idade entre 2 e 16 anos, durante 2 ensaios clínicos. Enquanto que a natureza e gravidade dos acontecimentos adversos são semelhantes às dos adultos, a frequência dos seguintes acontecimentos foi superior nas crianças:

Taquicardia, congestão nasal e rinite, “frequentes” (i.e. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) na população pediátrica e “pouco frequentes” (i.e. $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) na população adulta.

Conjuntivite “frequentes” (i.e. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) na população pediátrica e “raros” (i.e. $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) na população adulta.

Tremor e urticária “pouco frequentes” (i.e. $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) na população pediátrica e “raros” (i.e. $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) na população adulta.

O perfil de segurança geral do ramipril em doentes pediátricos não é significativamente diferente do perfil de segurança nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooramE-mail>:

farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas associados à sobredose com inibidores da ECA podem incluir vasodilatação periférica excessiva (com hipotensão marcada, choque), bradicardia, alterações eletrolíticas e insuficiência renal.

Tratamento

O doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. As medidas sugeridas incluem uma desintoxicação primária (lavagem gástrica, administração de adsorventes) e medidas para restabelecer a estabilidade hemodinâmica, incluindo a administração de um agonista alfa 1 adrenérgico ou de angiotensina II (angiotensinamida).

O metabolito ativo do ramipril, o ramiprilato, tem uma taxa baixa de remoção da circulação sistémica através de hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.1 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo da renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, código ATC: C09AA05

Mecanismo de ação

O ramiprilato, o metabolito ativo do pró-fármaco ramipril, inibe a enzima dipeptidilcarboxipeptidase I (sinónimos: enzima de conversão da angiotensina; quininase II). Esta enzima cataliza a conversão no plasma e tecidos da angiotensina I na substância vasoconstritora ativa angiotensina II, bem como a degradação do vasodilatador ativo bradicinina. A redução da formação da angiotensina II e a inibição da decomposição da bradicinina provoca vasodilatação.

Como a angiotensina II também estimula a libertação de aldosterona, o ramiprilato origina uma redução da secreção de aldosterona. A resposta média à monoterapia com inibidores da ECA foi mais baixa nos

doentes hipertensos (Afro-Caribenhos) de raça negra (geralmente uma população hipertensa com níveis baixos de renina) comparativamente com os doentes que não são de raça negra.

Efeitos farmacodinâmicos

Propriedades anti-hipertensoras:

A administração de ramipril provoca uma diminuição acentuada da resistência arterial periférica. Normalmente, não ocorrem alterações significativas no fluxo plasmático renal e na taxa de filtração glomerular. A administração de ramipril a doentes hipertensos provoca uma redução da pressão arterial quer de pé quer na posição supina, sem aumento compensatório da frequência cardíaca. Na maioria dos doentes o efeito anti-hipertensor torna-se evidente 1 a 2 horas após a administração de uma dose única por via oral. O pico do efeito observa-se 3 a 6 horas após a ingestão de uma dose única, por via oral, mantendo-se normalmente durante pelo menos 24 horas. Durante o tratamento continuado com ramipril o efeito anti-hipertensor máximo é atingido normalmente após 3 a 4 semanas. Foi demonstrado que o efeito anti-hipertensor se mantém no tratamento a longo prazo por 2 anos. Uma interrupção súbita da administração de ramipril não provoca um aumento compensatório rápido e excessivo na pressão arterial.

Insuficiência cardíaca:

Para além da terapêutica convencional com diuréticos e da utilização opcional de glicosídeos cardíacos, o ramipril demonstrou ser eficaz em doentes com pertencentes às classes funcionais II-IV da classificação da New-York Heart Association. O fármaco demonstrou efeitos benéficos na hemodinâmica cardíaca (diminuição das pressões de enchimento ventricular direito e esquerdo, redução da resistência vascular periférica total, aumento do débito cardíaco e melhoria do índice cardíaco). Reduziu também a ativação neuroendócrina.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção cardiovascular/Nefroproteção:

Foi efetuado um estudo preventivo controlado por placebo (o estudo HOPE), no qual o ramipril foi adicionado à terapêutica padrão em mais de 9.200 doentes. Foram incluídos neste estudo os doentes com risco aumentado de doença cardiovascular subsequente quer a doença cardiovascular aterotrombótica (história de doença cardíaca coronária, AVC ou doença vascular periférica) quer a diabetes mellitus associada a pelo menos um fator de risco adicional (microalbuminúria documentada, hipertensão, aumento do nível de colesterol total, nível de colesterol das lipoproteínas de alta densidade ou tabagismo). O estudo demonstrou que o ramipril diminui de forma estatisticamente significativa a incidência de enfarte do miocárdio, morte associada a causas cardiovasculares e AVC, isolados e combinados (acontecimentos primários combinados).

Estudo HOPE: Resultados principais

	Ramipril %	Placebo %	Risco relativo (intervalo de confiança 95%)	Valor -p
Todos os doentes	N= 4645	N= 4652		
Acontecimentos primários combinados	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
Enfarte do miocárdio	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
Morte devido a causas cardiovasculares	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001

AVC	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Objetivos secundários				
Morte associada a qualquer causa	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Necessidade de revascularização	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalização devido a angina instável	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalização devido a insuficiência cardíaca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicações associadas a diabetes	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

O estudo MICRO-HOPE, um subestudo pré-definido a partir do estudo HOPE, investigou o efeito da adição de 10 mg de ramipril ao regime médico a decorrer versus o placebo em 3.577 doentes com pelo menos ≥ 55 anos de idade (sem limite superior de idade), com uma maioria sofrendo de diabetes tipo 2 (e pelo menos um outro fator de risco CV), normotensos ou hipertensos.

A análise primária demonstrou que 117 (6,5%) dos participantes a tomar ramipril e 149 (8,4%) dos participantes a tomar placebo desenvolveram nefropatia declarada, a qual corresponde a um RRR de 24%; 95% IC [3-40], $p=0,027$.

O estudo REIN, em ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação em grupo paralelo, controlado por placebo, que se destinava a avaliar o efeito do tratamento com ramipril na taxa de declínio da taxa de função glomerular (TFR) em 352 doentes normotensos ou hipertensos (com idades entre os 18-70 anos) que sofriam de proteinúria ligeira (i.e. média de excreção urinária proteica > 1 e > 3 g/24 h) ou grave (≥ 3 g/24 h) devido a nefropatia não diabética crónica. Ambas as populações foram estratificadas prospetivamente.

A análise principal dos casos de doentes com proteinúria mais grave (estrato interrompido prematuramente devido aos benefícios obtidos no grupo ao qual estava a ser administrado ramipril) demonstrou que a taxa média de declínio da TFG por mês era inferior com a utilização de ramipril comparativamente com a utilização de placebo; $-0,54$ (0,66) vs. $-0,88$ (1,03) ml/min/mês, $p=0,038$. A diferença intergrupos foi então de $0,34$ [0,03-0,65] por mês, e cerca de 4 ml/min/ano; 23,1% dos doentes no grupo ao qual era administrado ramipril alcançou o objetivo combinado secundário correspondente à duplicação dos valores basais séricos da concentração de creatinina e/ou doença renal em fase terminal (ESRD) (necessária para dar início a um tratamento de diálise ou a um transplante renal) vs. 45,5% no grupo ao qual foi administrado o placebo ($p=0,02$).

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

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") e VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos receptores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades

farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros indutores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and renal Disease Endpoints") foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Prevenção secundária após enfarte agudo do miocárdio

O estudo AIRE incluiu mais de 2000 doentes com sinais clínicos transitórios/persistentes de insuficiência cardíaca após enfarte de miocárdio documentado. O tratamento com ramipril iniciou-se 3 a 10 dias depois da ocorrência do enfarte agudo do miocárdio. O estudo demonstrou que após um tempo médio de acompanhamento de 15 meses a mortalidade no grupo de doentes tratados com ramipril foi de 16,9% e no grupo de doentes tratados com placebo foi de 22,6 %. Isto traduz-se numa redução da mortalidade absoluta de 5,7% e numa redução de risco relativo de 27% (IC 95% [11-40%]).

População pediátrica

Num estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo envolvendo 244 doentes pediátricos com hipertensão (73% hipertensão primária), com idade entre 6 e 16 anos, os doentes receberam a dose baixa, dose média ou dose alta de ramipril para atingirem concentrações plasmáticas de ramiprilato correspondentes ao limite de doses do adulto de 1,25 mg, 5 mg e 20 mg com base no peso corporal. Ao fim de 4 semanas, o ramipril não foi eficaz na redução da pressão arterial sistólica mas a dose mais alta reduziu a pressão arterial diastólica. Quer a dose média quer a dose alta de ramipril apresentaram uma redução significativa na pressão arterial sistólica e diastólica nas crianças com hipertensão confirmada.

Este efeito não foi observado num estudo de aumento de dose a 4 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, em 218 doentes pediátricos com idade entre 6 e 16 anos (75% hipertensão primária), em que a pressão arterial quer sistólica quer diastólica apresentaram uma ligeira alteração mas não um retorno estatisticamente significativo à linha de base, nas três doses de ramipril estudadas [dose baixa (0,625 mg – 2,5 mg), dose média (2,5 mg – 10 mg) ou dose alta (5 mg – 20 mg)] com base no peso corporal. Na população pediátrica estudada o ramipril não teve uma resposta de dose linear.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ramipril é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal após administração oral; as concentrações plasmáticas máximas são atingidas 1 hora após a administração oral. Tendo como base a recuperação da urina, a extensão da absorção é de pelo menos 56% e não é influenciada significativamente pela presença de comida no trato gastrointestinal. A biodisponibilidade do metabolito ativo ramiprilato após a administração oral de 2,5 mg e 5 mg de ramipril é de 45%.

A concentração plasmática máxima do ramiprilato, o único metabolito ativo do ramipril é atingida 2 a 4 horas após a administração oral de ramipril. As concentrações plasmáticas de equilíbrio máximas do ramiprilato após uma toma única diária das doses habituais de ramipril são alcançadas aproximadamente ao quarto dia de tratamento.

Distribuição

A ligação do ramipril às proteínas séricas é de cerca de 73% e a do ramiprilato é de cerca de 56%.

Biotransformação

O ramipril é metabolizado quase na sua totalidade em ramiprilato, e no seu éster dicetopiperazina, no seu ácido dicetopiperazina, nos glucuronidos de ramipril e ramiprilato.

Eliminação

A excreção de metabolitos é principalmente efetuada por via renal.

As concentrações plasmáticas do ramiprilato diminuem de forma polifásica. Devido à sua forte ligação saturável à ECA e à dissociação lenta desta enzima, o ramiprilato apresenta uma fase de eliminação terminal prolongada em concentrações plasmáticas muito baixas. Após a administração de múltiplas doses únicas diárias de ramipril, a semivida efetiva das concentrações de ramiprilato foi de 13-17 horas para as doses de 5-10 mg e apresentou tempos mais prolongados para as doses mais baixas de 1,25 mg-2,5 mg. Esta diferença está relacionada com a saturação da capacidade de ligação da enzima ao ramiprilato.

Doentes com compromisso da função renal (ver secção 4.2)

A excreção renal de ramiprilato é reduzida em doentes com insuficiência renal e a excreção renal do ramiprilato é proporcionalmente relacionada com a excreção da creatinina.

Isto provoca um aumento da concentração plasmática do ramiprilato, que diminui mais lentamente comparativamente com doentes com uma função renal normal.

Doentes com compromisso de função hepática (ver secção 4.2)

Em doentes com compromisso da função hepática, o metabolismo do ramipril em ramiprilato foi retardado devido à atividade reduzida das esterasas hepáticas, e os níveis plasmáticos de ramipril nestes doentes estavam aumentados. No entanto, a concentração plasmática máxima do ramiprilato nestes doentes, não é diferente da observada em indivíduos com função hepática normal.

Aleitamento:

Uma dose única oral de ramipril produz um nível que não é detetável, de ramipril ou do seu metabolito, no leite materno. No entanto, o efeito de múltiplas doses não é conhecido.

População pediátrica:

O perfil farmacocinético do ramipril foi estudado em 30 doentes pediátricos hipertensos, com idade entre 2 e 16 anos, com peso > 10 kg. Após doses de 0,05 a 0,2 mg/kg o ramipril foi rápida e extensamente metabolizado em ramiprilato. As concentrações plasmáticas máximas de ramiprilato são atingidas no prazo de 2-3 horas. A depuração do ramiprilato está altamente correlacionada quer com o log do peso corporal ($p < 0,01$) quer com a dose ($p < 0,001$). A depuração e o volume de distribuição aumentam com o aumento da idade das crianças para cada grupo de dose. Nas crianças, a dose de 0,05 mg/kg atinge níveis de exposição comparáveis aos dos adultos tratados com ramipril 5 mg. Nas crianças, a dose de 0,2 mg/kg origina níveis de exposição superiores à dose máxima recomendada nos adultos de 10 mg por dia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração oral de ramipril mostrou não causar indicações de toxicidade aguda em roedores e cães.

Foram efetuados estudos envolvendo a administração oral crónica em ratos, cães e macacos.

Detetaram-se indicações de desvios ao nível dos eletrólitos plasmáticos e do hemograma em 3 espécies.

Observou-se um alargamento pronunciado do sistema justoglomerular em ratos e macacos, indicadores da atividade farmacodinâmica de ramipril, a partir de doses diárias de 250 mg/kg/d. Os ratos, cães e macacos toleraram doses diárias de 2, 2,5 e 8 mg/kg/d respetivamente sem efeitos nefastos. Em ratos muito jovens observou-se um dano renal irreversível após a administração de uma dose única de ramipril.

Os estudos de toxicidade reprodutiva efetuados no rato, coelho e macaco não evidenciaram qualquer propriedade teratogénica.

Não se observou diminuição da fertilidade tanto nos ratos macho como fêmea.

A administração de ramipril a ratos fêmea durante os períodos fetal e de lactação produziu danos renais irreversíveis (dilatação da pélvis renal) nas crias quando administrado em doses iguais ou superiores a 50 mg/kg/peso corporal.

Os testes de mutagenicidade extensos utilizando vários sistemas de teste não forneceram qualquer indicação de que o ramipril possua propriedades mutagênicas ou genotóxicas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo das cápsulas (comum às dosagens 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg): amido pré-gelificado.

Invólucro das cápsulas:

- Ramipril Farmoz 1,25 mg:

gelatina,

água,

dióxido de titânio (E 171),

óxido de ferro negro (E 172).

- Ramipril Farmoz 2,5 mg:

gelatina,

água,

dióxido de titânio (E 171),

óxido de ferro negro (E 172),

óxido de ferro amarelo (E 172),

indigotina (E 132).

- Ramipril Farmoz 5 mg:

gelatina,

água,

dióxido de titânio (E 171),

óxido de ferro negro (E 172),

óxido de ferro amarelo (E 172),

indigotina (E 132).

- Ramipril Farmoz 10 mg:

gelatina,

água,

dióxido de titânio (E 171),

óxido de ferro negro (E 172),

óxido de ferro amarelo (E 172),

indigotina (E 132).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Ramipril Farmoz, 1,25 mg: 15 meses.

Ramipril Farmoz, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg: 2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de Alu/Alu.

Ramipril Farmoz, 1,25 mg: embalagens de 14 e 28 cápsulas.

Ramipril Farmoz, 2,5 mg: embalagens de 14, 28 e 56 cápsulas.

Ramipril Farmoz, 5 mg e 10 mg: embalagens de 28 e 56 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira

2710-089 Sintra

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ramipril Farmoz 1,25 mg

Número de registo: 5939384 -14 cápsulas, 1,25 mg, blister de Alu/Alu.

Número de registo: 5939483 -28 cápsulas, 1,25 mg, blister de Alu/Alu.

Ramipril Farmoz 2,5 mg

Número de registo: 5077607 - 14 cápsulas, 2,5 mg, blister Alu/Alu

Número de registo: 5939582 - 28 cápsulas, 2,5 mg, blister Alu/Alu

Número de registo: 5939681 - 56 cápsulas, 2,5 mg, blister Alu/Alu

Ramipril Farmoz 5 mg

Número de registo: 5939780 - 28 cápsulas, 5 mg, blister Alu/Alu

Número de registo: 5939889 - 56 cápsulas, 5 mg, blister Alu/Alu

Ramipril Farmoz 10 mg

Número de registo: 5939988 - 28 cápsulas, 10 mg, blister Alu/Alu

Número de registo: 5940085 - 56 cápsulas, 10 mg, blister Alu/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 09-03-2018 INFARMED

Data da primeira autorização: 29 de setembro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO