

ZENRA* 2,5;

ZENRA* 5;

ZENRA* 10

Ramiprii Comprimate, 2,5 mg; comprimate, 5 mg; comprimate, 10 mg

Compozitie

Zenra 2,5, comprimate, 2,5 mg*

Un comprimat contine ramipril 2,5 mg si excipienti: bidroxipropilmetilceluloza, amidon de porumb pregelatinizat, celuloza microcristalina, stearilfumarat de sodiu, oxid galben defer(Ei 72).

Zenra 5, comprimate, 5 mg*

Un comprimat contine ramipril 5 mg si excipienti: hidroxipropilmetilceluloza, amidon de porumb pregelatinizat, celuloza microcristalina, stearilfumarat de sodiu, oxid rosu de fer (Ei 72).

*Zenra*10, comprimate, 10 mg*

Un comprimat contine ramipril 10 mg si excipienti: metilhidroxipropilceluloza. amidon pregelatinizat, celuloza microcristalina, stearilfumarat de sodiu.

Grupa farmacoterapeutica

Produse active pe sistemul renina-angiotensina-aldosteron, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, codul ATC:C09AA05.

Indicatii terapeutice

- Hipertensiune arteriala esentiala;
- Insuficienta cardiaca congestiva;
- Tratamentul pacientilor care in primele zile dupa un infarct miocardic acut prezinta semne clinice de insuficienta cardiaca congestiva;
- Profilaxia infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral sau a decesului de cauza cardiovasculara si reducerea necesitatii de proceduri de revascularizare la pacientii cu risc cardiovascular crescut, cum ar fi pacientii cu boala coronariana manifesta (cu sau fara antecedente de infarct miocardic), cu antecedente de accident vascular cerebral sau cu antecedente de boala vasculara periferica;
- Profilaxia infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral sau a decesului de cauza cardiovasculara la pacientii diabetici;
- Tratamentul nefropatiei non-diabetice si diabetic incipiente sau constituite.

Contraindicatii

- Hipersensibilitate la ramiprii sau la oricare dintre excipienti;
- Antecedente de edem angioneurotic (de exemplu consecutiv unui tratament anterior cu inhibitori ai enzimei de conversie);
- Stenoza arterei renale, bilaterala sau unilaterala pe rinichi unic;
- Post-transplant renal;
- Stenoza aortica sau mitrala, relevante hemodinamic;
- Cardiomiopatie hipertrofica obstructiva;
- Hiperaldosteronism primar;
- Sarcina;
- Alaptare.

Daca terapia cu Zenra* se initiaza la pacienti cu insuficienta cardiaca usoara/moderata post-infarct miocardic, urmatoarele contraindicatii se vor lua in considerare:

- Hipertensiune arteriala permanenta (tensiunea arteriala sistolica sub 90 mmHg);
- Tulburari de reglare ale tensiunii arteriale fn ortostatism (scaderera tensiunii arteriale sistolice cu 1 20 mmHg dupa 1 minut de clinostatismj);
- Insuficienta cardiaca severa (NYHA IV);

- Angina pectorala instabila;
- Aritmii ventriculare care pun fn pericol viata pacientului;
- Cord pulmonar.

Deoarece nu exista suficienta experienta, Zenra* nu se va administra In urmatoarele situatii:

- Tulburari severe ale functiei renale (clearance al creatininei <30n*min);
- Dializa;
- Afectiuni hepatice primare sau Insuficienta hepatica;
- Insuficienta cardiaca decompensata netratati;
- Copil.

Precautii

In cursul terapiei cu Zenra* nu sunt permise proceduri de dializa sau hemorutrare cu membrane de flux mare (din poliacrilonitrilnatrium-2-melilalilsurlonat).

In situata in care se impune reazarea dialize! Sau hemoftrarii. terapia cu Zenra* va fi In prealabil inlocuita cu un alt medicament adecvat (nu cu un alt inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei) sau se va utiliza un alip de membrane.

In cursul aferezei lipoproteinelor de densitate mica cu dextran sulfat in cursul terapiei cu Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinej, pot si apara* reactii anafilactoide care pot pune fn pericol viata bolnavului.

In cursul terapiei de desensbMzare impotriva veninului de insecte (de exemplu, albioe sau viespi) in cursul terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, pot sa apara reactii anafilactoide care pot pune in pericol viata bolnavului (cadere tensionala, dispnee, varsaturi, reactii cutanate alergice). Reactiile de hipersensibilitate pot sa apara si consecutiv Intepaturitor de insecte.

In caz de edem anojoneurotic sever, cu Implicarea limbii, glotei sau laringetui, se recomanda urmatoarele masuri: imediat se va administra epinefrlna 0.3- 0,5 mg subcutanat sau 0,1 mg intravenos, lent. sub controlul tensiunii arteriale si EKG, urmata de administrarea sistemica de glucocorticoizi.

Ulterior, se recomanda administrarea de antihistaminice H₁. In caz de deficit cunoscut de inactivator C poate fi administrat inactivator C.

Daca sunt necesare afereza lipoproteinelor de densitate mica sau terapia de desensibilizare impotriva veninului de insecte, inhibitorul enzimei de conversie va fi inlocuit cu un alt medicament adecvat, dintr-o alta clasa terapeutica.

Zenra* se poate administra numai dupa o foarte stricta evaluare a raportului risc/beneficiu si numai sub un strict st regulat control al parametrilor clinici si paraclinici reprezentativi, in urmatoarele situatii:

- Proteinurie relevanta clinic (peste 1 g/zi);
- Tulburari electrolitice relevante clinic;
- Tulburari ale rectiilor imune sau boli de colagen (de ex. lupus eritematos, sderodermie);
- Tratament sistemic concomitent cu medicamente cu effect imunsupresor (de exemplu glucocorticoizi, cttostactice, antimetaboliti). alopurinol, procainamida sau litiu.

Inainte de Initierea terapiei cu Zenra* trebuie verificata integritatea functiei renale.

Mai ales in prima faza a tratamentului, se vor monitoriza atent tensiunea arteriala si parametrii paraclinici reprezentativi, la pacientii cu:

- deficit de sare sau/si lichide;
- functie renala afectata;
- hipertensiune arteriala severa;
- pacienti peste 65 de ani;
- insuficienta cardiaca, mai ales post-infarct miocardic acut.

Mai ales la inceputul terapiei si la pacientii cu risc (cu insuficienta renala sau cu boli de colagen) sau sub tratament concomitent cu imunosupresoare, citostatice, alopurinol, procainamida, se recomanda controlul regulat al dectrolitlor serici si creatininemiei. ca si a tabloului sanguin.

Daca in cursul terapiei cu Zenra* apar simptome ca febra, inflamarea ganglionilor limfatici si/sau inflamarea gatului, trebuie controlata formula leucocitara.

Interactiuni

Urmatoarele Interactiuni au fost descrise atunci cand urmatoarele produse se administreaza concomitent cu Zenra*

sau cu alti inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei:

- Sare: reduce efectul hipotensor si ajutaza de ameliorare a simptomelor insuficientei cardiace ale ramiprilului;
- Antihipertensive (mai ales diuretice si alte medicamente cu potential hipotensor (de exemplu: nitrati, antidepressive tricyclice, anestezice):
- Analgezice, antiflogistice
- Potasiu, diuretice care retin potasiu (de exemplu spironolactona, amilorid, triamteren), ca si alte medicamente care pot determina cresterea kaliemiei: accentueaza cresterea kaliemiei;
- Litiu: cresterea kaliemiei (se va monitoriza litemia); -Alcool etilic: potentarea efectului hipotensor si a efectelor nervos central ale alcoolului etilic;
- Hipnotice, anestezice: potentarea efectului hipotensor (anestezistul trebuie informat asupra terapiei cu ramipril);
- Alopurinol, citostatice, imunosupresoare, glucocorticoizi sistemici. procainamida: risc de leucopenie;
- Antidiabetice orale (de exemplu sulfonilureice, biguanide), insulina: potentarea efectului hipoglicemiant de catre ramipril;
- Heparina: In cazul asocierii apare posibilitatea cresterii concentratiei serice de potasiu;
- Agenti vasopresori simpatomimetici (de exemplu adrenalina): administrarea concomitenta poate determina o posibila diminuare a efectului antihipertensiv al ramiprilului (se recomanda monitorizarea atenta a tensiunii arteriale);
- Antiacide: asocierea determina scaderea biodisponibilitatii inhibitorilor de enzima de conversie;
- Alcool: consumul de alcool in timpul tratamentului poate potentia efectul antihipertensiv al ramiprilului.

Atentionari speciale

Sarcina si alaptarea

Exista o experienta insuficienta cu privire la administrarea produsului in timpul sarcinii.

Pentru inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei au fost raportate in ultimii ani cazuri de afectare fetala caracterizata prin hipoplazie severa a oaselor craniului, retard al dezvoltarii intrauterine, oligohidramnios si anurie neonatala care poate evolua pana la moartea fatului. Cauza se presupune a fi actiunea hipotensoare asupra fatului in trimestrele 2 si 3 de sarcina.

Daca medicamentul se inlocuieste la timp in primul trimestru de sarcina cu un alt hipotensor, astfel de consecinte nu sunt de asteptat.

Inainte de initierea terapiei cu Zenra* la femeile de varsta fertila, trebuie exclusa eventualitatea unei sarcini, iar in cursul tratamentului pacientele trebuie sa foloseasca metode contraceptive eficiente.

Daca pacienta ramane insarcinata in cursul terapiei cu Zenra*, aceasta se va inlocui, conform recomandarii medicului, cu un alt preparat cu mai putine riscuri pentru fat, deoarece terapia cu Zenra* poate afecta fatul. In special in cursul ultimelor 6 luni de sarcina.

Nu exista experienta privind administrarea produsului la om in timpul alaptarii.

Daca tratamentul cu Zenra* este necesar in timpul perioadei de alaptare, alaptarea va fi intrerupta.

Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Tratamentul cu acest medicament necesita controale medicale regulate. Datorita reactivitatii individuale diferite, capacitatea de reactie poate fi afectata, astfel incat sa influenteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, mai ales la inceputul tratamentului, la cresterea dozei, sau in asociere cu alcoolul etilic.

Doze si mod de administrare

Mai ales la pacientii cu deficit de sare sau/si lichide (de exemplu cu diaree, varsaturi, terapie diuretica), insuficienta cardiaca, mai ales dupa infarct miocardic acut, sau hipertensiune arteriala severa, la inceputul terapiei cu Zenra* poate sa apara o scadere accentuata a tensiunii arteriale.

Daca este posibil, inainte de inceperea terapiei cu Zenra* tratamentul diuretic ar trebui intrerupt sau doza redusa, iar tulburarile hidroelectrolitice corectate la pacientii. Cu insuficienta cardiaca se va tine cont de riscul supraincarcarii volemice).

La acesti pacienti, tratamentul se va incepe cu doza minima de 1,25mg ramipril pe zi, dimneata.

Dupa administrarea primei doze, dar si dupa orice crestere a dozei de ramipril si/sau a unui diuretic de inasa, acesti pacienti trebuie supravegheati medical cel putin 8 ore, pentru a se evita aparitia unei reactii hipotensive

necontrolate.

La unii pacienti varstnici (peste 65 de ani) reactia la inhibitorii enzimei de conversie poate fi mai puternica decat la pacientii tineri. De aceea, la pacientii varstnici se va lua in considerare o doza de atac mai mica (1,25mg ramipril pe zi).

La pacientii cu hipertensiune arteriala maligna sau cu insuficienta cardiaca, mai ales dupa infarct miocardic acut, initierea terapiei cu Zenra* se va face in conditii de spitalizare.

La pacientii cu functie renala normala, daca nu se prescrie altfel, se vor utiliza urmatoarele doze:

Tratamentul hipertensiunii arteriale esentiale

Doza initiala* recomandata este de 2,5 mg ramipril o data pe zi, dimineata.

Daca nu se obtine normalizarea tensiunii arteriale cu aceasta doza, doza poate fi marita la 5 mg ramipril pe zi.

Cresterea dozei se va face la intervale de 3 saptamani.

Doza uzuala de intretinere recomandata este de 2,5 - 5 mg ramipril pe zi. doza maxima recomandata fiind de 10 mg ramipril pe zi.

Insuficienta cardiaca conoesfiva

Doza initiala recomandata este de 1,25 mg ramipril o data pe zi. In functie de raspunsul terapeutic, doza poate fi marita. Orice crestere a dozei se va face prin dublarea acesteia. la Intervale de 1-2 saptamani. Doza zilnica maxima recomandata este de 10 mg ramipril pe zi. Doza zilnica uzuala recomandata, de 2,5 mg ramipril sau mai mare, poate fi administrata fie tn priza unica, fie divizata In doua prize.

Insuficienta cardiaca-infarct miocardic acut

Doza inifiala uzuala recomandata este de 5 mg ramipril, divizata in doua prize de cate 2,5 mg ramipril, dimineata si seara. Daca aceasta doza nu este bine tolerata de catre pacient, se va reduce la 1,25 mg ramiprif dimineata si seara, timp de doua zile. In functie de starea pacientului, dupa aceea, se poate creste din nou doza. Cresterea dozei se va face prin dublarea acesteia, la intervale de 1 - 3 zile. Ulterior, doza zilnica totala poate fi administrata intr-o singura priza, o data pe zi. Doza zilnica maxima recomandata este de 10 mg ramipril.

Nu exista suficienta experienta cu privire la tratamentul pacientilor cu insuficienta cardiaca severa imediat post-infarct miocardic acut. Tratamentul, daca se decide administrarea, se va initia cu o doza de 1,25 mg ramiprif o data pe zi, care se va creste numai cu deosebita prudenta.

La pacientii cu insuficienta cardiaca posf-infarct miocardic acut, terapia cu Zenra* se poate initia cel mai devreme la 2 zile de la producerea infarctului, dar nu mai tarziu de 10 zile de la acesta. Se recomanda sa nu se depaseasca 15 luni de tratament.

Proflaxia infarctului miocardic, a addentului vascular cerebral sau a decesului de cauza cardiovasculara Doza inifiala recomandata este de 2.5 mg ramipril o data pe zi. In functie de toleranta individuala, doza va fi crescuta treptat. Cresterea dozei se va face prin dublarea acesteia dupa 1 saptamana. Dupa 3 saptamani, doza va fi din nou dublata pana la doza uzuala de intretinere de 10 mg ramipril pe zi.

Pacienti cu functie renala afectata (clearance al creatininei intre 30- 60 ml/rrin si creatinina serica tntre 1.2 -1.8 mo/dl)

Doza initiala recomandata va fi de 1,25 mg ramipril pe zi, dimineata. Doza de intretinere recomandata va fi, in generat, de 2,5 mg ramipril pe zi. Nu se va depasi doza de 5 mg ramipril pe zi.

Nefropatie diabetica si nondiabetica incipienta sau constituita.

Doza initiala recomandata este de 1,25 mg ramipril o data pe zi.

In functie de toleranta pacientului, doza poate fi crescuta, tn acest caz se recomanda dublarea dozei la intervale de 2 - 3 saptamani.

Doza zilnica maxima recomandata este de 5 mg ramipril.

La pacientii pretratati cu un diuretic se recomanda intreruperea diureticului cu cal putin 2 - 3 zile (sau In functie de durata de actiune a diureticului, chiar cu mai multe zile) inainte de Initierea tratamentului cu Zenra*, sau cel putin reducerea dozei de diuretic.

La pacientii cu functie hepatica afectata, raspunsul la lerapla cu Zenra* poate fi crescut sau diminuat. De aceea, la acesti pacienti, tratamentul se va initia sub stricta supraveghere medicala. Doza zilnica maxima In astfel de cazuri este de 2.5mg ramipril pe zi.

Comprimatele se pot administra independent de orarul meselor, cu o cantitate suficienta de lichid.

La pacientii cu insuficienta cardiaca post-infarct miocardic acut doza zilnica recomandata se va diviza in doua prize (dimineata si seara).- In rest, doza zilnica poate fi administrata in priza unica, dimineata.

Reactii adverse

Urmatoarele reactii adverse au fost observate in cursul terapiei cu Zenra* sau cu alti inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei:

Ocazional, poate sa apara o scadere excesiva a tensiunii arteriale, mai ales dupa prima doza sau la cresterea dozei de ramipril sau a unui diuretic asociat ca si la pacienti cu deficit de sare si/sau lichide (de exemplu tratati anterior cu diuretice), insuficienta cardiaca, mai ales dupa infarct miocardic acut, hipertensiune arteriala severa, cu simptome ca: ameteli, tulburari de concentrare, transpiratii, slabiciune, tulburari de vedere .

Urmatoarele reactii adverse au fost raportate in cazuri izolate, in relatie cu o scadere excesiva a tensiunii arteriale, sub tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie:

fenomene Raynaud, takerdie, palpitatii, angina pectorala, infarct miocardic cerebral, hemoragie cerebrala ischemica. De asemenea, pot sa apara sau sa se agraveze tulburarile de ritm cardiac; tulburarile circulatorii ca urmare a unei stenoze vasculare pot fi accentuate sub tratament cu Zenra*.

Ocazional, pot sa apara sau sa se agraveze tulburari ale functiei renale, in cazuri izolate mergand pana la insuficienta renala. Rar, sa semnalat proteinurie, partial cu deteriorarea concomitenta a functiei renale.

Ocazional, pot sa apara tuse uscata si bronhita: rar, dispnee, agravarea astmului bronhic, sinuzita, rinita; in cazuri izolate bronhospasm, glosita si uscaciunea gurii.

In cazuri izolate, sub tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, poate sa apara edem angioneurotic cu implicarea laringelui, glotei si/sau a limbii.

Tulburari gastrointestinale si hepato biliare

Ocazional, pot sa apara dureri gastrice, greata, tulburari la nivelul abdomenului superior (uneori cu cresterea enzimelor pancreatice) si tulburari de tranzit; rar, xerostomie, stomatita, varsaturi, diaree, constipatie si inapetenta.

Rar, in cursul terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, a fost observat un sindrom care debuteaza cu icter colestatic si poate progresa pana la necroza hepatica (uneori cu sfarsit letal). Relatia de cauzalitate nu este clara.

Daca apar icterul sau o crestere semnificativa a enzimelor hepatice, tratamentul cu Zenra* trebuie intrerupt, iar pacientul va fi supravegheat medical atent.

De asemenea, au fost descrise cazuri izolate de tulburari ale functiei hepatice, hepatita hepatocelulara sau cistita, insuficienta hepatica, pancreatita si ileus, in cursul tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie.

Afectiune cutanata

Ocazional, pot sa apara reactii cutanate alergice cum ar fi exantem sau eritem maculo-papular sau lichenoid; rar, urticarie, prurit, reactii cutanate severe ca eritem multiform sau edem angioneurotic cu implicarea buzelor, fetei si/sau a extremitatilor si care impun intreruperea terapiei cu ramipril.

Este posibil sa apara si alte edeme mai usoare, nonangioneurotice (de exemplu la nivelul membrelor inferioare).

In cazuri izolate s-au raportat modificari cutanate de tip pemfigoid sau psoriaziform, fotosensibilitate, eritem, alopecie, onicofizia* si aparitia sau intensificarea unei simptomatologii de tip sindrom Raynaud.

In cazuri izolate, aceste reactii cutanate pot fi insotite de febra, mialgie, artralgii, artrite, vasculite, eozinofilie si/sau titruri crescute de anticorpi antinucleari.

Daca se suspecteaza o reactie cutanata severa, se va intrerupe imediat administrarea Zenra* si se va reevalua tratamentul.

Tulburari ale sistemului nervos, acustica si vestibulare.

Depresie, tulburari ale somnului, impotenta, diminuarea audierii, parestezii, tremor. Tulburari de echilibru, confuzie, anxietate, nervozitate, neliniste, tremor, tulburari ale auzului (de ex. tinus), vedere incetosata, conjunctivita, tulburari ale gustului sau pierderea pasagera a gustului.

Tulburari ale sistemului imunitar

In cazuri rare a fost raportat un complex de simptome, constand in unul sau mai multe din urmatoarele: febra.

Tulburari psihice

Au fost raportate: depresie, confuzie, nervozitate.

S-au raportat crampe musculare, mialgii, artralgii*.

Tulburari ale aparatului genital si sanului in cursul tratamentului In cazuri rare s-a raportat impotenta si in cazuri izolate ginecomastie.

Tulburari generale

Au fost raportate frecvent ameteli, cefalee, astenie si rar durere toracica, transpiratii, tulburari de somn.

Ocazional, pot sa scada hemoglobina, hematocritul, numarul de leucocite sau de trombocite. Rar, mai ales la pacienti cu functie renala afectata, cu boli de colagen sau sub tratament concomitent cu alopurinol, procainamida sau medicamente cu efect imunosupresor, pot sa apara anemie, trombocitopenie, eozinofilie si In cazuri izolate, agranulocitoza sau pancitopenie (ca urmare a mielosupresiei).

In cazuri izolate, au fost raportate hemoliza si anemie hemolitica, asociate cu deficit de glucozo-6- fosfat de hidrogenaza, fara sa se se poata dovedea o relatie cauzala cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.

Rar, mai ales la pacientii cu functie renala afectata, s-au observat crestere ale uremiei, creatininemiei si kaliemiei, ca si scaderea natriemiei. La pacientii cu diabet zaharat s-a observat cresterea kaliemiei.

De asemenea, poate sa apara cresterea eliminarii urinare de proteine.

In cazuri izolate s-a observat cresterea nivelurilor bilirubinei si enzimelor hepatice.

Parametrii paraclorici mentionati mai sus trebuie controlati regulat inainte si In cursul tratamentului cu Zenra*.

Supradozaj

Simptome

In functie de gravitatea supradozajului, pot sa apara urmatoarele simptome: hipotensiune arteriala severa, bradicardie, soc, tulburari electrolitice. insuficienta renala.

Tratament

In caz de supradozaj, masurile terapeutice se aplica in functie de momentul si tipul supradozajului, ca si in functie de puls iar gravitatea implomelor.

Dupa masurile generale pentru eliminarea ramiprilului (lavaj gastric, administrarea de absorbanti si sulfat de sodiu In decurs de 30 de minute de la supradozaj), se vor supraveghea si corecta parametrii vitali In sectia de terapie intensiva. Ramiprilul nu poate fi dializat, in caz de hipotensiune arteriala, sa vor administra solutii saline si substituenti de volum, iar in caz ca nu se obtine astfel raspunsul dorit, se vor administra catecolamine intravenos.

Poate fi necesara si administrarea de angiotensina II. Se vor monitoriza electrolitii si creatinina serica.

Pastrare

A se pastra la temperaturi sub 25C, In ambalajul original.

A nu se utiliza dupa data expirarii inscrisa pe ambalaj.

A nu se lasa la indemana si vederea copiilor.

Ambalaj

Zenra 2,5, comprimate, 2,5mg: Cutie cu 2 blistere a cate 14 comprimate.

Zenra* 5, comprimate, 5mg: Cutie cu 2 blistere a cate 14 comprimate.

Zenra 10, comprimate, 10 mg: Cutie cu 2 blistere a cate 14 comprimate.

Producatori

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH.D 65926 Frankfurt am Main, Germania AVENTIS PHARMA S.p.A, Strada Statale 17, km 22. Scoppito AQ. Italia

Detinatorul autorizatiei de punere pe piata

ZENTIVA S.A., B-dul Theodor Pallady, nr.50, 032266 Bucuresti, Romania

Data ultimei verificari a prospectului

Decembrie 2006

