

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Ramíl 1,25 mg töflur  
Ramíl 2,5 mg töflur  
Ramíl 5 mg töflur  
Ramíl 10 mg töflur

### 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Ein tafla inniheldur 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg eða 10 mg af ramipríli.  
Ein 1,25 mg tafla inniheldur 76 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).  
Ein 2,5 mg tafla inniheldur 150 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).  
Ein 5 mg tafla inniheldur 92 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).  
Ein 1,25 mg tafla inniheldur 184 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Töflur

Ramíl 1,25 mg töflur eru hvítar til beinhvítar, hylkisлага, óhúðaðar, flatar töflur, 8,0 x 4,0 mm.  
Ramíl 2,5 mg töflur eru gular, hylkisлага, óhúðaðar, flatar töflur, 10,0 x 5,0 mm, skora á annarri hliðinni og hliðarskorur, merkt R2 á hinni hliðinni. Töflunum má skipta í jafna helminga.  
Ramíl 5 mg töflur eru bleikar, hylkisлага, óhúðaðar, flatar töflur, 8,8 x 4,4 mm, skora á annarri hliðinni og hliðarskorur, merkt R3 á hinni hliðinni. Töflunum má skipta í jafna helminga.  
Ramíl 10 mg töflur eru hvítar til beinhvítar, hylkisлага, óhúðaðar, flatar töflur, 11,0 x 5,5 mm, skora á annarri hliðinni og hliðarskorur, merkt R4 á hinni hliðinni. Töflunum má skipta í jafna helminga.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

- Lækkun dánartíðni og fækkun hjarta- og heilasлага hjá sjúklingum í verulegri hættu, með kransæðasjúkdóma eða sykursýki af gerð 2 ásamt viðbótar áhættuþáttum (sjá 5.1 "Lyfhrif")
- Meðferð gegn háþrýstingi
- Lækkun dánartíðni hjá sjúklingum með væga eða miðlungs alvarlega hjartabilun eftir brátt hjartadrep
- Meðferð gegn greinilegum gauklakvilla (glomerular nephropathy) án tengsla við sykursýki

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lækkun dánartíðni og fækkun hjarta- og heilasлага hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma eða sykursýki af gerð 2 ásamt viðbótar áhættuþáttum

Skammtar hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi:

Ráðlagður upphafsskammtur er 2,5 mg af ramipríli einu sinni á dag.

Skammtinn skal auka smátt og smátt, háð þoli. Eftir eina viku er ráðlagt að tvöfalda skammtinn og eftir 3 vikur til viðbótar ætti að auka hann í 10 mg á dag.

Venjulegur viðhaldsskammtur er 10 mg einu sinni á dag.

Meðferð gegn háþrýstingi

Skammtar hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi:

Ráðlagður upphafsskammtur er 2,5 mg af ramipríli einu sinni á dag.

Ef svörun sjúklings er ekki viðunandi má hækka upphafsskammtinn eftir 2-3 vikur.

Ráðlagt er að tvöfalda skammtinn.

Venjulegur viðhaldsskammtur er 2,5-5 mg á dag. Skammtinn má auka í hámarksskammt, 10 mg á dag, háð svörun sjúklings, eða bæta þvagræsilyfi eða öðru háþrýstingslyfi við meðferðina án þess að hækka ramipríl skammtinn upp í meira en 5 mg á dag.

#### Lækkun dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hjá sjúklingum með hjartabilun eftir brátt hjartadrep

Skammtar hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi: Hefja skal meðferð á 3. - 10. degi eftir brátt hjartadrep. Upphafsskammtur eru 1,25 - 2,5 mg tvisvar á dag (kvölds og morguns).

Ef upphafsskammturinn 2,5 mg þolist ekki má lækka skammtinn í 1,25 mg tvisvar á dag í tvo daga.

Fylgjast skal með blóðþrýstingi og nýrnastarfsemi. Síðan skal tvöfalda skammtinn, háð svörun sjúklings, með að minnsta kosti tveggja daga millibili, í að hámarki 10 mg á dag.

Skammtinn má gefa einu sinni eða tvisvar á dag, háð þoli sjúklings.

#### Meðferð gegn greinilegum gauklakvilla (glomerular nephropathy) án tengsla við sykursýki

Skammtar hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi:

Ráðlagður skammtur er 1,25 mg einu sinni á dag. Skammtinn má auka með því að tvöfalda hann á 2-3 vikna fresti. Viðhaldsskammturinn er 5 mg á dag. Hámarksdagsskammtur er 10 mg.

#### Almennt

Leiðréttá skal blóðsalta- og/eða vökvaskort ef unnt er eða ef sjúklingur er í þvagræsimeðferð má hugsanlega draga úr eða hætta henni 2 til 3 dögum fyrir meðferð með ramipríli (hjá sjúklingum með hjartabilun, skal hinsvegar meta þetta m.t.t. hættu á bjúgsöfnun).

Hjá þessum sjúklingum skal hefja meðferð með lægsta staka skammti af ramipríli, 1,25 mg að morgni.

Eftir gjöf fyrsta skammts, en einnig eftir hækkun ramipríl skammta og/eða skammta hávirkni þvagræsilyfja (loop diuretics), skulu sjúklingar vera undir eftirliti læknis í að minnsta kosti 8 klst. til að forðast alvarlegt réttstöðublóðþrýstingsfall.

#### Skammtar við skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun á milli 20 og 50 ml/mín/1,73m<sup>2</sup>) er ráðlagður upphafsskammtur 1,25 mg ramipríl, en hámarksskammtur má ekki fara yfir 5 mg af ramipríli einu sinni á dag.

Hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun <20 ml/mín/1,73m<sup>2</sup> er ráðlagður upphafsskammtur 1,25 mg af ramipríli annan hvern dag, en hámarksskammtur má ekki fara yfir 2,5 mg af ramipríli einu sinni á dag.

Varðandi sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi sjá 4.4 "Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun".

#### Notkun hjá öldruðum

Skammta skal miða við nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum (sjá 4.4 "Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun").

#### Notkun hjá börnum

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkni hjá börnum. Notkun hjá börnum er því ekki ráðlögð.

#### Lyfjagjöf

Vegna mismunandi skammtastærða er Ramíl fáanlegt í 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg og 10 mg styrkleikum. Töflurnar skal taka fyrir, með eða eftir máltíð með glasi af vatni.

### 4.3 Frábendingar

- ofnæmi fyrir ramipríli, einhverju hjálparefna lyfsins eða öðrum ACE- hemli
- saga um ofsabjúg í tengslum við fyrri meðferð með ACE-hemli
- arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur
- annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá 4.6)
- þrengingar í báðum nýrnaslagæðum, eða þrenging í slagæð til staks nýra, er hafa blóðaflfræðilega þýðingu

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Lágur blóðþrýstingur sem veldur einkennum

Lágur blóðþrýstingur með einkennum kemur sjaldan fram hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla. Hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting sem fá ramipríl, eru lágur blóðþrýstingur líklegri ef um vökvaskort er að ræða, t.d. vegna meðferðar með þvagræsilyfjum, takmörkunar á salti í fæðu, skilunar, niðurgangs eða uppkasta, eða ef um verulegan, renín háðan háþrýsting er að ræða (sjá 4.5 "Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir" og 4.8 "Aukaverkanir"). Hjá sjúklingum með hjartabilun, með eða án tengdrar nýrnabilunar, hefur komið fram lágur blóðþrýstingur með einkennum. Líklegast er að þetta komi fram hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun, sem endurspeglast í notkun hárra skammta af hávirkni þvagræsilyfjum (loop diuretics), lágrri þéttni natríums í blóði eða skertri nýrnastarfsemi. Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem hætt er við lágum blóðþrýstingi með einkennum við upphaf meðferðar og skammtaaðlögun. Sama á við um sjúklinga með blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta eða í heilaæðum þar sem verulegt blóðþrýstingsfall gæti leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

Falli blóðþrýstingur skal leggja sjúklinginn útaf og ef nauðsyn krefur gefa saltvatn með innrennsli í bláæð. Skammvinnt blóðþrýstingsfall er ekki frábending gegn frekari notkun, en yfirleitt er hægt að halda áfram án vandkvæða er blóðþrýstingurinn hefur hækkað eftir vökvagjöf.

Hjá sumum sjúklingum með hjartabilun sem hafa eðlilegan eða lágan blóðþrýsting getur ramipríl valdið viðbótarlækkun blóðþrýstings. Þessi áhrif eru fyrirsjáanleg og yfirleitt ekki ástæða til að hætta meðferð. Ef einkenni lágþrýstings koma fram getur reynst nauðsynlegt að lækka skammta eða hætta notkun ramipríls.

#### Lágur blóðþrýstingur með bráðu hjartadrepi

Ekki má hefja meðferð með ramipríli hjá sjúklingum með brátt hjartadrep sem eiga á hættu að fá blóðþrýstingsfall eftir meðferð með æðavíkkandi lyfi. Þetta eru sjúklingar með slagbilsþrýsting 100 mm Hg eða lægri og sjúklingar í hjartalosti.

#### Ósæðar- og míturlokuþrengsli/ofvaxtarhjärtavöðvakvilli (hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og við á um aðra ACE-hemla, skal gæta varúðar við notkun ramipríls hjá sjúklingum með míturlokuþrengsli og hindrun á útflæði úr vinstri slegli s.s. ósæðarþrengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla. Ekki skal gefa ramipríl í tilvikum þar sem um slíkar blóðaflfræðilegar truflanir er að ræða.

#### Skert nýrnastarfsemi

Sé um skerta nýrnastarfsemi að ræða (kreatínín úthreinsun  $\leq 50$  ml/mín.), skal miða upphafsskammt af ramipríli við kreatínín úthreinsun sjúklingsins (sjá kafla 4.2) og síðan samkvæmt svörum sjúklingsins við meðferð. Hjá þessum sjúklingum er reglulegt eftirlit með kalíum og kreatíníni hluti venjulegs lækniseftirlits.

Hjá sjúklingum með hjärtabilun, getur blóðþrýstingslækkun í upphafi meðferðar með ACE-hemlum valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi. Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, yfirleitt afturkræfri, við slíkar aðstæður.

Hjá sumum sjúklingum með þrengingar í báðum nýrnaslagæðum, eða þrengingu í slagæð til staks nýra, sem fá meðferð með ACE-hemlum hefur komið fram hækkun þéttni þvagefnis í blóði og kreatíníns í sermi, sem yfirleitt gengur til baka þegar meðferð er hætt. Þetta á sérstaklega við um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Ef nýrnaháþrýstingur (renovaskular hypertension) er einnig til staðar er aukin hættu á alvarlegum lágþrýstingi og alvarlegri skerðingu á nýrnastarfsemi.

Hefja skal meðferð hjá þessum sjúklingum undir nákvæmu lækniseftirliti með lágum skömmtum og gæta varúðar við skammtaaðlögun. Þar sem meðferð með þvagræsilyfjum getur stuðlað að ofangreindu, skal hættu notkun þeirra og fylgjast með nýrnastarfsemi fyrstu vikur meðferðar með ramipríli.

Hjá sumum sjúklingum með háþrýsting, án greinanlegra undirliggjandi sjúkdóma í nýrnaeðum hefur komið fram aukning í þéttni þvagefnis í blóði og kreatíníns í sermi, sem yfirleitt er væg og tímabundin, einkum þegar ramipríl hefur verið gefið samhliða þvagræsilyfi. Meiri líkur eru á að þetta komi fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Nauðsynlegt getur reynst að lækka skammta og/eða hættu meðferð með þvagræsilyfinu og/eða ramipríli.

Við brátt hjartadrep skal ekki hefja meðferð með ramipríli hjá sjúklingum með merki um skerta nýrnastarfsemi, sem er skilgreind sem kreatínínþéttni í sermi yfir 177 míkromól/l og/eða próteinmiga meiri en 500 mg/24 klst. Komi fram skerðing á nýrnastarfsemi meðan á meðferð með ramipríli stendur (kreatínínþéttni í sermi yfir 265 míkromól/l eða tvöföldun á þéttni frá því áður en meðferð hófst) ætti læknirinn að íhuga að hættu notkun ramipríls.

#### Nýrnaígræðsla

Engin reynsla er af notkun ramipríls hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu. Meðferð með ramipríli er því ekki ráðlögð.

#### Sjúklingar í blóðskilun

Greint hefur verið frá bráðaofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum sem fengu ACE-hemla samhliða skilun með háflæðihimnum (t.d. AN 69). Hjá þessum sjúklingum skal íhuga notkun annarrar tegundar af himnu við skilun eða notkun blóðþrýstingslækkandi lyfja úr öðrum flokki.

#### Ofnæmi/ofsabjúgur

Mjög sjaldan hefur verið greint frá ofsabjúgi í andliti, útlimum, vörum, tungu, raddböndum og/eða barkakýli hjá sjúklingum á meðferð með ACE-hemlum, þ.m.t. ramipríli. Þetta getur átt sér stað hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Í slíkum tilvikum skal strax hættu meðferð með ramipríli og hefja viðeigandi meðferð og eftirlit til að tryggja að einkenni hafi algerlega gengið til baka áður en sjúklingar eru útskrifaðir. Jafnvel í þeim tilvikum þar sem aðeins kemur fram bólga í tungu, án öndunarörðugleika, geta sjúklingar þurft á eftirliti að halda í langan tíma þar sem ekki er víst að meðferð með andhistamínum og barksterum nægi.

Örsjaldan hefur verið greint frá dauðsföllum er tengjast ofsabjúgi í barkakýli eða tungu. Sjúklingar sem fá einkenni í tungu, raddbönd eða barkakýli eiga á hættu að fá teppu í öndunarveg, einkum þeir sem áður hafa gengist undir aðgerðir á öndunarvegi. Í slíkum tilvikum skal beita bráðameðferð án tafar. Hún getur falið í sér gjöf adrenalíns og/eða að halda öndunarvegi opnum. Sjúklingurinn skal vera undir nákvæmu eftirliti læknis þar til algert og viðvarandi afturhvarf einkenna hefur verið staðfest.

Tíðni ofsabjúgs af völdum ACE-hemla er hærri hjá sjúklingum af svarta kynstofninum.

Sjúklingar sem áður hafa fengið ofsabjúg, án tengsla við notkun ACE-hemla, geta verið í aukinni hættu vegna ofsabjúgs við notkun ACE-hemla (sjá 4.3 "Frábendingar").

#### Bráðaofnæmi í tengslum við LDL-skilun (low density lipoprotein apheresis)

Mjög sjaldan hefur verið greint frá lífshættulegum bráðaofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum sem fengu ACE-hemla samhliða LDL-skilun með dextransúlfati. Komist var hjá þessum viðbrögðum með því að gera tímabundið hlé á meðferðinni með ACE-hemlinum fyrir hverja skilun.

### Ónæming

Komið hafa fram bráðaofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem fá ACE-hemla meðan á ónæmingu stendur (t.d. gegn eitri æðvængja (hymenoptera)). Hjá þessum sjúklingum hefur verið komist hjá þessum einkennum með tímabundnu hléi á meðferð, en þau hafa komið fram aftur ef lyfið hefur verið gefið aftur fyrir slysi.

### Lifrabílan

Sjúklingar með skerta lifrabílan geta haft minni hæfni til að mynda virka efnið ramiprílat.

Ekki er næg reynsla til staðar til að gefa ákveðnar ráðleggingar varðandi skömmtun.

Mjög sjaldan hefur notkun ACE-hemla tengst heilkenni, sem byrjar með stíflugulu sem þróast í alvarlegt drep og (stundum) dauða. Meinmyndun heilkennisins er ekki þekkt. Sjúklingar sem fá ramipríl og fá gulu eða verulega hækkun lifrabílan ættu að hætta notkun ramipríls og gangast undir viðeigandi lækisefirlit.

### Frumkomið aldósterónheilkenni

Sjúklingar með frumkomið aldósterónheilkenni svara ekki blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem hafa áhrif með hindrun renín- angíótensínkerfisins. Notkun ramipríls hjá þessum sjúklingum er því ekki ráðlögð.

### Daufkyrningafæð/kyrningahrap

Greint hefur verið frá daufkyrningafæð/kyrningahrap, blóðflagnafæð og blóðleysi hjá sjúklingum sem fá ACE-hemla. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og enga aðra áhættuþætti kemur daufkyrningafæð mjög sjaldan fram. Daufkyrningafæð og kyrningahrap ganga til baka eftir að notkun ACE-hemilsins er hætt. Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun ramipríls hjá sjúklingum með bandvefs æðasjúkdóm, sjúklingum sem eru á ónæmisbælandi meðferð, meðferð með allópúrinóli eða prócaínamiði, eða einhverja samsetningu þessara áhættuþátta, einkum ef vitað er um skerta nýrnastarfsemi. Sumir þessara sjúklinga fengu alvarlegar sýkingar, sem í nokkrum tilvikum svöruðu ekki öflugri meðferð með sýklalyfjum. Ef ramipríl er notað hjá slíkum sjúklingum er reglulegt eftirlit með fjölda hvíttra blóðkorna ráðlagt og sjúklingum skal gefa fyrirmæli um að greina frá öllum einkennum sýkinga.

### Kynþættir

Tíðni ofsabjúgs af völdum ACE-hemla er hærri hjá sjúklingum af svarta kynstofninum en af öðrum kynþáttum.

Eins og á við um aðra ACE-hemla, geta blóðþrýstingslækkandi áhrif ramipríls verið minni hjá sjúklingum af svarta kynstofninum, hugsanlega vegna þess að lág renín gildi eru algengari hjá háþrýstisjúklingum af svarta kynstofninum.

### Hósti

Greint hefur verið frá hósta við notkun ACE-hemla. Einkennandi er að hóstinn er án uppgangs, viðvarandi og hverfur eftir að meðferð er hætt. Hafa skal hósta af völdum ACE-hemla í huga við greiningu orsaka hósta.

### Skurðaðgerðir/svæfingar

Hjá sjúklingum sem gangast undir meiriháttar skurðaðgerðir eða við svæfingar með lyfjum sem valda blóðþrýstingslækkun, getur ramipríl hamlað myndun angíótensíns II sem svörun við renín losun. Ef lágþrýstingur kemur fram, sem talinn er vera vegna þessa ferlis, má leiðrétta hann með vökvagjöf.

### Hækkun kalíumpéttni

Hækkun péttni kalíums í sermi hefur komið fram hjá sumum sjúklingum á meðferð með ACE-hemlum, þ.m.t. ramipríli. Sjúklingar sem eiga hækkun kalíums í blóði á hættu eru m.a. sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi, sykursýki og þeir sem eru samhliða á meðferð með kalíumsparandi þvagræsilyfjum, kalíumuppbót eða nota saltlíki sem inniheldur kalíum, eða sjúklingar sem taka önnur lyf sem auka péttni kalíums í sermi (t.d. heparín). Ef samhliða notkun áðurnefndra efna er talin viðeigandi, er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum í sermi (sjá 4.5 "Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir").

### Sjúklingar með sykursýki

Fylgjast skal náið með blóðsykri sjúklinga sem nota sykursýkislyf til inntöku, eða insúlín, fyrsta mánuðinn á meðferð með ACE-hemli (sjá 4.5 "Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir").

### Lítíum

Samhliða notkun lítíums og ramipríls er almennt ekki ráðlögð (sjá 4.5 "Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir").

### Meðganga og brjóstagjöf

Ekki ætti að hefja notkun ACE hemla á meðgöngu.

Ef áframhaldandi meðferð með ACE hemlum er talin nauðsynleg hjá konum sem ráðgera að verða barnshafandi, ætti að skipta yfir í aðra háþrýstingsmeðferð sem hefur staðfest öryggi á meðgöngu. Þegar þungun er staðfest ætti strax að stöðva meðferð með ACE hemlum og ef við á ætti að hefja aðra meðferð (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Notkun ramipríls er ekki ráðlögð meðan á brjóstagjöf stendur.

### Börn:

Ekki er nægileg reynsla af notkun ramipríls hjá börnum.

### Laktósi:

Sjúklingar með galalaktósaóþol, laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið inn.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppbót

ACE-hemlar draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf (t.d. spírónólaktón, tríamteren eða amílóríð), kalíumuppbót eða saltlíki sem innihalda kalíum geta valdið verulegri hækkun kalíums í sermi. Ef þörf er á samhliða notkun vegna þess að lækun hafi komið fram á kalíumbéttni, skal gæta varúðar við notkun þessara efna og framkvæma reglulegt eftirlit með kalíumbéttni í sermi (sjá 4.4 "Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun").

### Tíazíð og hávirkni þvagræsilyf (loop diuretics)

Fyrri meðferð með háum skömmtum af þvagræsilyfjum getur valdið vökvatapi og hættu á lágum blóðþrýstingi við upphaf meðferðar með ramipríli (sjá 4.4 "Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun"). Draga má úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum með því að hætta notkun þvagræsilyfsins, auka vökva- eða saltneyslu eða með því að hefja meðferð með ramipríli í lágum skömmtum.

### Önnur lyf gegn háþrýstingi

Samhliða notkun þessara lyfja geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif ramipríls. Samhliða notkun nítróglýceríns og annarra nítrata, eða æðavíkkandi lyfja geta lækkað blóðþrýsting enn frekar.

### Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfri hækkun á lítíumbéttni í sermi og eituráhrifum við samhliða notkun lítíums og ACE-hemla. Samhliða notkun tíazíðþvagræsilyfja getur aukið hættuna á lítíumeitrun og aukið enn frekar eituráhrif lítíums vegna ACE-hemla. Notkun ramipríls ásamt lítíum er ekki ráðlögð, en þegar slík notkun reynist nauðsynleg, skal fylgjast vel með þéttni lítíums í sermi (sjá 4.4 "Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun").

### Þríhringlaga þunglyndislyf/geðrofslyf (antipsycotic)/svæfingalyf

Samhliða notkun ákveðinna svæfingalyfja, þríhringlaga þunglyndislyfja og geðrofslyfja samhliða ACE-hemlum getur valdið frekari lækkun blóðþrýstings (sjá 4.4 "Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun").

### Bólguelyðandi lyf (NSAID)

Langvinn notkun bólguelyðandi lyfja getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum ACE-hemils.

Bólguelyðandi lyf og ACE-hemlar hafa samlegðaráhrif á aukningu kalíums í sermi og geta leitt til skerðingar á nýrnastarfsemi. Þessi áhrif eru yfirleitt afturkræf. Mjög sjaldan getur komið fram bráð nýrnabilun, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi svo sem öldruðum eða þeim sem líða vökvaskort.

### Adrenvirk lyf (sympathomimetics)

Adrenvirk lyf geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum ACE-hemla.

### Sykursýkislyf

Faraldsfræðilegar rannsóknir benda til að samhliða notkun ACE-hemla og sykursýkislyfja (insúlíns, sykursýkislyfja til inntöku) geti aukið blóðsykurslækkandi áhrif lyfjanna og aukið hættu á blóðsykursfalli. Meiri líkur virtust á því að þetta kæmi fram á fyrstu vikum samhliða meðferðar og hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

### Allópúrínól, prókaínamíð, frumueyðandi eða ónæmisbælandi lyf

Hætta á hvítkornafæð eykst, einkum ef ACE-hemlar eru gefnir í hærri skömmtun en ráðlagðir eru (sjá 4.4 "Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun").

### Trímetóprím

Trímetóprím (með amilóríð-líkri verkun sinni í fjarþíplum (distal tubules)) notað samhliða ACE-hemlum getur stuðlað að hárrí kalíumpéttni í blóði.

## **4.6 Meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga:

Notkun ACE hemla er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4).

Notkun ACE hemla er frábending á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4)

Faraldsfræðileg gögn um hættu á vansköpun af völdum ACE hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki verið fullnægjandi; þó er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna áhættu. Ef áframhaldandi meðferð með ACE hemlum er talin nauðsynleg hjá konum sem ráðgera að verða barnshafandi, ætti að skipta yfir í aðra háþrýstingsmeðferð sem hefur staðfest öryggi á meðgöngu. Þegar þungun er staðfest ætti strax að stöðva meðferð með ACE hemlum og ef við á ætti að hefja aðra meðferð.

Þekkt er að notkun ACE hemla á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu getur aukið hættu á fóstureitrun (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnspurrð (oligohydramnios), seinkuð beinmyndun í höfuðkúpu) og nýburaeitrun (nýrnabilun, lágþrýstingur, hækkuð kalíumpéttni í blóði). (Sjá kafla 5.3). Hafi ACE hemill verið notaður frá öðrum þriðjungi meðgöngu, er ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu ráðlögð.

Fylgjast skal náið með ungbörnum mæðra sem tekið hafa ACE hemla, m.t.t. lágs blóðþrýstings (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Brjóstgjöf:

Ekki er mælt með notkun ramipríls á meðan barn er haft á brjósti vegna ófullnægjandi upplýsinga um notkun ramipríls samhliða brjóstgjöf (sjá kafla 5.2) og frekar ætti að nota aðra háþrýstingsmeðferð sem hefur staðfest öryggi samhliða brjóstgjöf, sérstaklega ef brjóstmylkingurinn er nýburi eða fyrirburi.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Ramíl hefur lítil eða væg neikvæð áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þetta á einkum við í upphafi meðferðar eða þegar skipt er yfir frá öðrum lyfjum og við samhliða neyslu áfengis.

## 4.8 Aukaverkanir

Eftirtaldar aukaverkanir hafa komið fram við meðferð með ramipríli og öðrum ACE-hemlum í eftirfarandi tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), þ.m.t. einstök tilvik.

### Blóð og eitlar:

Mjög sjaldgæfar: Lækkað hemóglóbín, lækkuð blóðkornaskil.

Koma örsjaldan fyrir: Beinmergsbæling, blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítkornafæð, kyrningahrap (sjá 4.4 "Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun"), blóðlýsublóðleysi, eitlastækkarir, sjálfsmæmissjúkdómar.

Þessar breytingar á blóðhag koma oftast fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum með bandvefssjúkdóm í æðum, svo sem rauða úlfa eða herslishúð og við samhliða notkun lyfja sem einnig valda breytingum á blóðhag (sjá 4.5 "Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir" og 4.4 "Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun").

### Efnaskipti og næring:

Koma örsjaldan fyrir: Blóðsykurslækkun.

### Taugakerfi og geðræn vandamál:

Algengar: Svimi, höfuðverkur.

Sjaldgæfar: Skapbreytingar, náladofi (paraesthesia), svimi (vertigo), bragðtruflanir, svefntruflanir.

Mjög sjaldgæfar: Rugl.

### Hjarta og æðar:

Algengar: Réttstöðuáhrif (þ.m.t. lágþrýstingur).

Sjaldgæfar: Hjartadrep eða heilablóðfall, hugsanlega tengt blóðþrýstingsfalli hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá 4.4 "Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun"), hjartsláttarónot, hraðtaktur, Raynauds fyrirbæri.

### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:

Algengar: Hósti.

Sjaldgæfar: Mæði, nefslímubólga.

Koma örsjaldan fyrir: Berkjukampar, skútabólga, ofnæmislungnabólga (alveolitis/eosinophilic pneumonia).

### Meltingarfæri:

Algengar: Niðurgangur, uppköst.

Sjaldgæfar: Ógleði, kviðverkir og meltingartruflanir, lystarleysi.

Mjög sjaldgæfar: Munnþurrkur.

Koma örsjaldan fyrir: Brisbólga, lifrabólga í lifrarfrumum eða af völdum galleppu, gula, ofsabjúgur í þörmum, gallvegaskorpulífur (biliary cholangitis).

### Húð og undirhúð:

Sjaldgæfar: Útbrot, kláði.

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmi/ofsabjúgur: Mjög sjaldan hefur verið greint frá ofsabjúgi í andliti, útlimum, vörum, tungu, raddböndum og/eða barkakýli (sjá 4.4 "Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun"), ofsakláði, hárlós, psoriasis.

Koma örsjaldan fyrir: Svitamyndun, blöðrusótt, drep í húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróðasótt.

Greint hefur verið frá safni einkenna sem geta verið eitt eða fleiri eftirgreindra: Hiti, æðabólga, vöðvaverkir, liðverkir/liðbólga, jákvætt ANA (antinuclear antibodies), hækkað sökk, eósinfíklafjöld og hvítfrumna fjölgun, útbrot, ljósnæmi eða aðrir húðsjúkdómar geta komið fram.

#### Nýru og þvaggfæri:

Algengar: Skert nýrnastarfsemi.

Mjög sjaldgæfar: Þvageitrun, bráð nýrnabilun.

Koma örsjaldan fyrir: Þvagburð/þvagleysi.

#### Æxlunarfæri og brjóst:

Sjaldgæfar: Getuleysi.

Mjög sjaldgæfar: Brjóstastækkun hjá körlum.

#### Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið:

Sjaldgæfar: Þreyta, máttleysi.

#### Rannsóknarniðurstöður:

Sjaldgæfar: Hækkuð þéttni þvagefnis í blóði, hækkuð þéttni kreatínins í sermi, hækkuð lifrarensím, hækkuð þéttni kalíums í blóði.

Mjög sjaldgæfar: Hækkuð þéttni bílírúbíns í sermi, lækkuð þéttni natríums í blóði.

### **4.9 Ofskömmun**

Við ofskömmun geta eftirfarandi einkenni komið fram: Alvarlegt blóðþrýstingsfall, lost, hægsláttur, truflanir á blóðsaltajafnvægi og skert nýrnastarfsemi. Meðferðin ræðst af eðli og alvarleika einkennanna. Það mætti reyna að fjarlægja ramipríl sem ekki hefur frásogast með magaskolun og gjöf aðsogsefna svo sem lyfjakola og natríumsúlfats.

Fylgjast skal náið með lífsmörkum og starfsemi líffæra og beita stuðningsmeðferð ef þörf krefur.

Við blóðþrýstingsfall má gefa katekólamín og íhuga ef nauðsyn krefur gjöf angíótensíns II og gjöf vökva og salta. Hægslátt skal meðhöndla með gjöf atrópíns. Áhrif þvingaðrar þvagræsingar, breytinga á sýrustigi þvags, blóðsíunar eða skilunar til að fjarlægja ramipríl hraðar eru ekki þekkt.

Alltaf þegar beita á blóðsíun eða blóðskilun skal taka tillit til kafla 4.5 "Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir". Blóðskilun er yfirleitt ekki nauðsynleg nema af öðrum ástæðum, s.s. vegna nýrnabilunar.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: ACE-hemlar, óblandaðir, ATC flokkur: C 09 A A 05

#### Verkunarmáti

Eftir inntöku frásogast ramipríl hratt frá meltingarvegi og umbrotnar að stórum hluta með vatnsrofi í lifur í virka efnið ramiprílat. Ramiprílat er langverkandi hemill á angíótensín umbreytandi ensím (ACE), ensímið sem hvetur umbreytingu angíótensíns I í angíótensín II. Gjöf ramipríls veldur lækun á þéttni angíótensíns II í plasma og eykur virkni reníns í plasma og dregur úr seytingu aldósteróns. Ramipríl bælir þannig renín-angíótensín-aldósterón kerfin.

ACE er eins og kínasi II, eitt af ensímunum sem ber ábyrgð á niðurbroti bradykíníns.

Einhverjar vísbendingar eru um að ACE-hemlar hafi einnig áhrif á kallikrein-kínín-prostaglandín kerfin.

Ferlið á bak við blóðaflfræðileg og blóðþrýstingslækkandi áhrif ramipríls eru ekki þekkt nákvæmlega. Gert er ráð fyrir að hindrun renín-angíótensín-aldósterón kerfanna sé mikilvægasti þátturinn í blóðþrýstingslækkandi áhrifunum.

Bæði ACE í blóðrás og ACE í vefjum, t.d. æðaveggjum, geta haft áhrif í þessu ferli. Áhrif sem komu fram eru víkkun útlægra æða og minnkað viðnám æðanna.

## Lyfhrif

- Háþrýstingur:

Ramipríl lækkar blóðþrýstinginn hjá sjúklingum með háþrýsting bæði í lárétttri og upprétttri stöðu. Blóðþrýstingslækkunin er mælanleg innan 1-2 klst. eftir inntöku og nær hámarki 3-6 klst. eftir inntöku. Við ráðlagða skammta vara blóðþrýstingslækkandi áhrifin u.þ.b. 24 klst. Vegna þessa er skömmtun einu sinni á dag nægileg.

- Hjartadrep:

Ramipríl lækkar dánartíðni hjá sjúklingum sem hafa skammvinn eða viðvarandi einkenni hjartabilunar í kjölfar hjartadreps, svo sem brak yfir báðum lungum (bilateral basal crepitation) við hlustun, þriðja hjartatón ásamt viðvarandi hraðtakti, eða vökva í lungum samkvæmt lungnamynd. Þessi áhrif eru greinileg strax eftir 1 mánuð og munu vera til staðar þar til a.m.k. 2 árum eftir að meðferð er hætt. Áhrif á alvarlega hjartabilun í kjölfar hjartadreps hafa ekki verið rannsökuð.

- Hjá fólki með greindan sjúkdóm í hjarta- og æðakerfi:

Ramipríl getur minnkað þörf á kransæðaaðgerðum (revascularisation) hjá sjúklingum með greindan hjarta- og æðasjúkdóm.

Í rannsókn með samanburði við lyfleysu var sjúklingum eldri en 55 ára sem voru í aukinni hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. kransæðasjúkdóma, heilablóðfall eða sjúkdóma í útæðum) eða sjúklingum með sykursýki af tegund 2, eldri en 55 ára og með að minnsta kosti einn viðbótar-áhættuþátt (öralbúmínmigu, háan blóðþrýsting, hátt heildarkólesteról, lágt HDL kólesteról, reykingar) gefið ramipríl í forvarnarskyni auk þeirra lyfja er þeir voru vanir að nota (beta-blokkar, kólesteról-lækkandi lyf, acetylsalicýlsýra). Meðalblóðþrýstingurinn hjá öllum rannsóknarhópnum var eðlilegur (139/79 mm Hg). Rannsóknin sýndi fram á að ramipríl lækkaði marktækt dánartíðni, tíðni hjartadreps og heilablóðfalls hjá sjúklingum í þessum áhættuhópi.

- Nýrnakvilli:

Hjá sjúklingum með nýrnakvilla af völdum sykursýki á byrjunarstigi, sem einkennist af öralbúmínmigu (30-300 mg/24 klst.) dregur ramipríl úr útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá sjúklingum með greindan nýrnakvilla, ekki af völdum sykursýki, hægir ramipríl á framvindu skerðingar á nýrnastarfsemi, og frestar þannig þörf á skilun eða nýrnaígræðslu hjá þessum sjúklingum. Hjá sjúklingum með insúlínháða sykursýki og greindan nýrnakvilla af völdum sykursýki minnkar ramipríl umfang próteinmigu.

Hjá sjúklingum með sykursýki sem hafa að auki að minnsta kosti einn áhættuþátt (öralbúmínmigu, háþrýsting, hækkað kólesteról/lágt HDL kólesteról, eða reykingar) dregur ramipríl úr framgangi fylgikvilla sykursýkinnar (greindan nýrnakvilla, þörf á leysigeislameðferð eða skilun).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Ramipríl frásogast hratt eftir inntöku og nær hámarkspéttni í blóði innan einnar klukkustundar. Eftir frásog er ramipríl umbrotið hratt í lifur með esterösum í virka efnið ramiprílat. Aðeins ramiprílatið er virkt, ramipríl sýnir enga virkni.

Í klínísku rannsóknunum kom fram talsverður einstaklingsbundinn breytileiki í lyfjahvarfafræðilegum breytum.

Hámarksþéttni ramiprílats í plasma næst 2-4 klst. eftir inntöku hylkis. Samkvæmt mælingum á geislamerktu ramipríli og umbrotsefnum þess sem fundust í þvagi, er frásogið á milli 50-60%. Samhliða neysla fæðu hefur engin eða væg áhrif á frásog ramipríls.

### Dreifing

Um 73% ramipríls og 56% ramiprílats bindast próteinum.

### Umbrot

Ramipríl umbrotnar nánast alveg og skilst út að mestu um nýru. Fyrir utan virka efnið ramiprílát fundust eftirtalin umbrotsefni: Díketópíperazínester ramipríls og díketópíperazínsýruafleiða og samtengd efnasambönd (conjugates). Í takmarkaðri rannsókn á dýrum var ekki hægt að sýna fram á neina virkni þessara umbrotsefna.

### Brotthvarf

Eftir inntöku 5 mg ramipríl hylkis reyndist úthreinsun ramipríls um nýru vera 10-55 ml/mín. og úthreinsun utan nýrna 750/ml/mín. Þessi gildi reyndust vera annars vegar 70-120 ml/mín. og hins vegar 140 ml/mín fyrir ramiprílát.

Brotthvarf ramiprílats fer fram í mismunandi þrepum.

Við mjög lága þéttni í plasma kom fram langt lokaprep, sem virðist vera vegna ramiprílats sem bundið er við ACE.

Þetta lokaprep er óháð skammtastærð sem bendir til mettunar tengingar ramiprílats við ensímið.

Þrátt fyrir þetta lokaprep næst stöðug þéttni í plasma um það bil 4 dögum eftir inntöku á venjulegum skammti einu sinni á dag.

Gildi fyrir virkan helmingunartíma sem reiknað er eftir endurtekna 5-10 mg skammta af ramipríli eftir uppsöfnun er 13-17 klst; við lægri skammtana 1,25-2,5 mg er þessi tími greinilega lengri.

Hlutfall ramiprílats sem tengt er ACE vegur því þyngra við lægri þéttni.

### Sérstakir sjúklingahópar

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hægir á umbrotum ramipríls í ramiprílát vegna hlutfallslega minni virkni esterasa. Þetta veldur því að þéttni ramipríls í plasma hækkar greinilega.

Þetta hefur hins vegar ekki klínísk áhrif.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi seinkar brotthvarfi ramipríls og ramiprílats úr plasma og útskilnaði um nýru. Til að koma í veg fyrir uppsöfnun er því ráðlagt að lækka skammta í samræmi við skerðingu nýrnastarfseminnar (sjá 4.2 "Skammtar og lyfjagjöf").

### Brjóstagjöf

Eftir inntöku eins 10 mg skammts af ramipríl mældist ógreinanlegt magn í brjóstamjólki.

Áhrif margra skamta eru hins vegar ekki þekkt.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í dýrarrannsóknum reyndist ramipríl hafa áhrif er tengjast lyfjaflokknum, þar sem stórir skammtar valda hrörnun í nýrnapiplum. Engin vanskapandi áhrif hafa fundist. Ramipríl hefur ekki reynst hafa stökkbreytandi áhrif og krabbameinsvaldandi áhrif hafa ekki komið fram í þar tilgerðum rannsóknum. Sem lyfjaflokkur hafa ACE-hemlar reynst valda fóstureiturverkunum (valda fósturinu skaða og/eða dauða) við notkun á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumhýdrógenkarbónat

Laktósaeinhýdrat

Natríumkroskarmellósi

Forhleypt sterkja

Natríumsteryílfúmarat

Gult járnnoxíð (aðeins 2,5 og 5 mg töflur)

Rautt járnnoxíð (aðeins 5 mg töflur)

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

Tafla 1,25 mg: 1 ½ ár

Tafla 2,5 mg: 2 ár

Tafla 5 mg: 2 ár

Tafla 10 mg: 2 ár

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Þynnupakkningar: Geymið í upprunalegum umbúðum.

Glös: Geymið glasið vel lokað (eingöngu fyrir 1,25 mg, 5 mg og 10 mg styrkleika).

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar (A1/A1).

PP-plastglös (securitainer) með þurrkhyli og PE loki (eingöngu fyrir 1,25 mg, 5 mg og 10 mg styrkleika).

Pakkningastærðir: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis hf  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnafjörður.

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Tafla 1,25 mg: IS/1/04/025/01

Tafla 2,5 mg: IS/1/04/025/02

Tafla 5 mg: IS/1/04/025/03

Tafla 10 mg: IS/1/04/025/04

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 7. október 2004.

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 5. maí 2009.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

22. janúar 2010.