

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ramíl 2,5 mg töflur

Ramíl 5 mg töflur

Ramíl 10 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 2,5 mg, 5 mg eða 10 mg af ramipríli.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 2,5 mg tafla inniheldur 150 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 5 mg tafla inniheldur 92 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 10 mg tafla inniheldur 184 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Ramíl 2,5 mg tafla er gul, hylkislaga, óhúðuð, flöt tafla, 10,0 x 5,0 mm, skora á annarri hliðinni og hliðarskorur, merkt R2 á hinni hliðinni. Töflunni má skipta í jafna skammta.

Ramíl 5 mg tafla er bleik, hylkislaga, óhúðuð, flöt tafla, 8,8 x 4,4 mm, skora á annarri hliðinni og hliðarskorur, merkt R3 á hinni hliðinni. Töflunni má skipta í jafna skammta.

Ramíl 10 mg tafla er hvít til beinhvít, hylkislaga, óhúðuð, flöt tafla, 11,0 x 5,5 mm, skora á annarri hliðinni og hliðarskorur, merkt R4 á hinni hliðinni. Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Meðferð við háþrýstingi
- Til varnar gegn hjarta- og æðasjúkdómum: til að draga úr sjúkdómseinkennum í hjarta og æðum og lækka dánartíðni hjá sjúklingum með:
 - greinilegan hjarta- og æðasjúkdóm vegna blóðsega af völdum æðakölkunar (atherothrombotic) í hjarta og æðum (saga um kransæðasjúkdóm, heilaslag eða sjúkdóm í útlægum æðum) eða
 - sykursýki ásamt a.m.k. einum áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma (sjá kafla 5.1).
- Meðferð við nýrnasjúkdómi:
 - Byrjandi gaukla/nýrapípnaskemmd vegna sykursýki (glomerular diabetic nephropathy) sem einkennist af öralbúmínmigu,
 - Greinilegur gauklakvilli vegna sykursýki sem einkennist af verulegu próteini í þvagi hjá sjúklingum með a.m.k. einn áhættuþátt hjarta- og æðasjúkdóma (sjá kafla 5.1),
 - Greinilegur gauklakvilli án tengsla við sykursýki sem einkennist af verulegu próteini í þvagi ≥ 3 g/dag (sjá kafla 5.1).
- Meðferð við hjartabilun með einkennum.

- Annars stigs forvörn eftir brátt hjartadrep: lækkun dánartíðni í bráðafasa hjartadreps hjá sjúklingum með klínísk einkenni hjartabilunar, þegar byrjað er > 48 klst. eftir brátt hjartadrep.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Sjúklingar í meðferð með þvagræsilyfjum

Lágþrýstingur getur komið fram eftir að meðferð með Ramíl er hafin; meiri líkur eru á þessu hjá sjúklingum sem eru samhliða í meðferð með þvagræsilyfjum. Því er ráðlagt að gæta varúðar þar sem þessa sjúklinga getur skort vökva og/eða sölt.

Ef unnt er skal hætta meðferð með þvagræsilyfjum 2 til 3 dögum áður en meðferð með Ramíl er hafin (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með háþrýsting, þar sem þvagræsandi meðferð er ekki hætt, skal hefja meðferð með ramipríli með 1,25 mg skammti. Hafa skal eftirlit með nýrnastarfsemi og kalíum í sermi. Síðan skal aðlaga skammtinn af Ramíl miðað við markblóðþrýsting.

Háþrýstingur

Skömmtun skal vera einstaklingsbundin miðað við einkenni sjúklings (sjá kafla 4.4) og blóðþrýstingsstjórnun.

Ramíl má nota við einlyfjameðferð eða ásamt blóðþrýstingslækkandi lyfjum úr öðrum lyfjaflokkum (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Upphafsskammtur

Notkun Ramíl skal hefja smám saman með ráðlögðum upphafsskammti 2,5 mg á dag.

Sjúklingar með mjög virkt renín-angiótensín-aldósterónkerfi geta fundið fyrir verulegu blóðþrýstingsfalli eftir upphafsskammtinn. Ráðlagður upphafsskammtur hjá slíkum sjúklingum er 1,25 mg og meðferð skal hafin undir eftirliti læknis (sjá kafla 4.4).

Skammtaaðlögun og viðhaldsskammtur

Skammtinn má tvöfalda á tveggja til fjögurra vikna fresti þar til markblóðþrýstingi er náð; hæsti leyfilegi skammtur af Ramíl er 10 mg á dag. Skammturinn er venjulega gefinn einu sinni á dag.

Til varnar gegn hjarta- og æðasjúkdómum

Upphafsskammtur

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

Skammtaaðlögun og viðhaldsskammtur

Skammtinn skal hækka smám saman miðað við þol sjúklingsins gagnvart virka efninu. Mælt er með því að tvöfalda skammtinn eftir meðferð í eina eða tvær vikur og - eftir tvær eða þrjár vikur í viðbót - að hækka hann upp í viðhaldsskammtinn sem stefnt er að, 10 mg af Ramíl einu sinni á dag.

Sjá einnig skammta fyrir sjúklinga í meðferð með þvagræsilyfjum hér að framan.

Meðferð við nýrnasjúkdómi

Hjá sjúklingum með sykursýki og öralbúmínimigu:

Upphafsskammtur:

Ráðlagður upphafsskammtur er 1,25 mg af Ramíl einu sinni á dag.

Skammtaaðlögun og viðhaldsskammtur

Skammturinn er hækkaður smám saman miðað við þol sjúklingsins gagnvart virka efninu.

Ráðlagt er að tvöfalda skammtinn í 2,5 mg einu sinni á dag eftir tvær vikur og síðan í 5 mg eftir tvær vikur til viðbótar.

Hjá sjúklingum með sykursýki og a.m.k. einn áhættuþátt hjarta- og æðasjúkdóma

Upphafsskammtur:

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

Skammtaaðlögun og viðhaldsskammtur

Skammturinn er hækkaður smám saman miðað við þol sjúklingsins gagnvart virka efninu.

Ráðlagt er að tvöfalda skammtinn í 5 mg af Ramíl einu sinni á dag eftir eina til tvær vikur og síðan í 10 mg af Ramíl eftir tvær til þrjár vikur til viðbótar. Stefnt er að dagsskammti sem er 10 mg á dag.

Hjá sjúklingum með nýrapínaskemmd sem ekki er af völdum sykursýki og einkennist af verulegu próteini í þvagi, ≥ 3 g/dag

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur er 1,25 mg af Ramíl einu sinni á dag.

Skammtaaðlögun og viðhaldsskammtur

Skammturinn er hækkaður smám saman miðað við þol sjúklingsins gagnvart virka efninu.

Ráðlagt er að tvöfalda skammtinn í 2,5 mg einu sinni á dag eftir tvær vikur og síðan í 5 mg eftir tvær vikur til viðbótar.

Hjartabilun með einkennum

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum í jafnvægi á þvagræsandi meðferð er 1,25 mg á dag.

Skammtaaðlögun og viðhaldsskammtur

Skammtinn af Ramíl skal hækka smám saman með því að tvöfalda skammtinn á viku eða tveggja vikna fresti, upp í að hámarki 10 mg skammt á dag. Æskilegt er að gefa dagsskammtinn í tvennu lagi.

Annars stigs forvörn eftir brátt hjartadrep og við hjartabilun

Upphafsskammtur

48 klst. eftir brátt hjartadrep hjá sjúklingi sem er í klínísku og blóðafllfræðilegu jafnvægi er upphafsskammtur 2,5 mg tvisvar á dag í þrjá daga. Ef 2,5 mg upphafsskammturinn þolist ekki skal gefa 1,25 mg skammt tvisvar á dag í tvo daga áður en hækkað er í 2,5 mg og 5 mg tvisvar á dag. Ef ekki er hægt að hækka skammtinn í 2,5 mg tvisvar á dag skal meðferð hætt.

Sjá einnig skömmtun fyrir sjúklinga í meðferð með þvagræsilyfjum hér að framan.

Skammtaaðlögun og viðhaldsskammtur

Dagsskammturinn er hækkaður með því að tvöfalda skammtinn með eins til þriggja daga millibili upp í skammtinn sem stefnt er að, 5 mg tvisvar á dag.

Viðhaldsskammturinn er gefinn daglega í tvennu lagi þegar það er hægt.

Ef ekki er hægt að hækka skammtinn í 2,5 mg tvisvar á dag skal hætta meðferðinni.

Reynsla af meðferð strax eftir hjartadrep hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (NYHA IV) er enn ekki fullnægjandi. Ef tekin er ákvörðun um að meðhöndla þessa sjúklinga er ráðlagt að hefja meðferð með 1,25 mg skammti einu sinni á dag og að gæta sérstakrar varúðar við allar skammtahækkningar.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Dagsskammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal miða við kreatínínúthreinsun (sjá kafla 5.2):

- ef kreatínínúthreinsun er ≥ 60 ml/mín., er ekki nauðsynlegt að aðlaga upphafsskammtinn (2,5 mg/dag); hámarksdagsskammtur er 10 mg;
- ef kreatínínúthreinsun er á milli 30-60 ml/mín., er ekki nauðsynlegt að aðlaga upphafsskammtinn (2,5 mg/dag); hámarksdagsskammtur er 5 mg;
- ef kreatínínúthreinsun er á milli 10-30 ml/mín., er upphafsskammturinn 1,25 mg/dag og hámarksdagsskammtur er 5 mg;
- hjá sjúklingum í blóðskilun: ramipríl er hægt að fjarlægja í svolitlu magni með skilun; upphafsskammturinn er 1,25 mg/dag og hámarksdagsskammturinn er 5 mg; lyfið skal gefa nokkrum klukkustundum eftir blóðskilun.

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 5.2)

Hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi skal aðeins hefja meðferð með Ramíl undir nákvæmu eftirliti læknis og hámarksdagsskammturinn er 2,5 mg af Ramíl.

Aldraðir

Upphafsskammtar skulu vera lægri og skammtahækkun í framhaldinu hægari vegna meiri hættu á aukaverkunum, einkum hjá háöldruðum og veikburða sjúklingum. Íhuga skal lægri upphafsskammt, 1,25 mg af ramipríli.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ramipríls hjá börnum.

Fyrirliggjandi gögn um ramipríl er að finna í köflum 4.8, 5.1, 5.2 og 5.3, en ekki er hægt að gefa sérstakar ráðleggingar um skömmtun.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Mælt er með því að Ramíl sé tekið á sama tíma á hverjum degi. Ramíl má taka fyrir, með eða eftir máltíðir, vegna þess að fæðuinntaka breytir ekki aðgengi þess (sjá kafla 5.2).

Ramíl þarf að kyngja með vökva.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum ACE-hemlum.
- Saga um ofnæmisþjúg (angioedema) (arfbundinn, sjálfvakinn eða vegna fyrri ofnæmisþjúgs af völdum ACE-hemla eða angíótensín II blokka)
- Meðferðir með tækjum sem fela í sér að blóð kemst í snertingu við neikvætt hlaðin yfirborð (sjá kafla 4.5)
- Veruleg þrænging í báðum nýrnaslagæðum eða nýrnaslagæð til staks virks nýra
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Ramipríl má ekki nota hjá sjúklingum með of lágan blóðþrýsting eða sem eru í blóðaflfræðilegu ójafnvægi.
- Ekki má nota Ramíl samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).
- Samhliðanotkun með sacubitril-/valsartanmeðferð. Ekki má hefja meðferð með ramipríli fyrr en 36 klst. eftir síðasta skammt af sacubitrili/valsartani (sjá einnig kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sérstakir sjúklingahópar

Meðganga

Ekki skal hefja notkun ACE-hemla svo sem ramipríls eða angítensín II hemla (AIIRA) á meðgöngu. Nema því aðeins að áframhaldandi meðferð með ACE-hemli/AIIRA sé talin lífsnauðsynleg, eiga sjúklingar sem ráðgera þungun að skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem örugg notkun á meðgöngu hefur verið staðfest. Þegar þungun hefur verið staðfest skal strax hætta notkun ACE-hemla/AIIRA og hefja aðra meðferð ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Sjúklingar í sérstakri hættu gagnvart of lágum blóðþrýstingi

- *Sjúklingar með mjög virkt renín-angítensín-aldósterónkerfi*
Sjúklingar með mjög virkt renín-angítensín-aldósterónkerfi eiga á hættu brátt blóðþrýstingsfall og skerðingu á nýrnastarfsemi vegna ACE-hemlunar, sérstaklega þegar ACE-hemill eða þvagræsilyf sem notað er samhliða er gefið í fyrsta skipti eða við fyrstu skammtahækkun. Búast skal við mjög virku renín-angítensín-aldósterónkerfi og læknisefirlit, þ.m.t. eftirlit með blóðþrýstingi, er nauðsynlegt hjá t.d.:
 - sjúklingum með alvarlegan háþrýsting
 - sjúklingum með vantempraða hjartabilun
 - sjúklingum með hindrun af blóðaflfræðilegri þýðingu á flæði inn í eða út úr vinstri slegli (t.d. ósæðar- eða míturlokubrenslu)
 - sjúklingum með þrengingu í einni nýrnaslagæð með annað starfhæft nýra
 - sjúklingum þar sem vökva- eða saltaskortur er til staðar eða getur komið fram (þ.m.t. sjúklingar á þvagræsilyfjum)
 - sjúklingum með skorpulifur og/eða skínuholsvökva
 - sjúklingum sem gangast undir stórar skurðaðgerðir eða við svæfingu með lyfjum sem valda lágþrýstingi.

Almennt er ráðlagt að leiðrétta ofþornun, skert blóðrúmmál eða saltaskort áður en meðferð er hafin (hjá sjúklingum með hjartabilun verður hins vegar að meta slíkar leiðréttingaraðgerðir m.t.t. hættunnar á of miklu blóðrúmmáli).

- *Skammvinn eða viðvarandi hjartabilun eftir hjartadrep*
- *Sjúklingar sem eiga blóðþurrð í hjarta eða heila á hættu við bráðan lágþrýsting*
Þörf er á sérstöku læknisefirliti í upphafi meðferðar.

Aldraðir

Sjá kafla 4.2.

Skurðaðgerðir

Mælt er með því að meðferð með ACE-hemlum svo sem ramipríli sé hætt einum degi fyrir skurðaðgerðir ef hægt er.

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Meta skal nýrnastarfsemi fyrir og meðan á meðferð og skammtaaðlögun stendur, einkum á fyrstu vikum meðferðar. Sérstaklega nákvæmt eftirlit er nauðsynlegt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Hætta er á skerðingu á nýrnastarfsemi, sérstaklega hjá sjúklingum með hjartabilun eða eftir nýrnaígræðslu.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Ofnæmi/ofnæmisbjúgur

Greint hefur verið frá ofnæmisjúgi hjá sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum, þ.m.t. ramipríli (sjá kafla 4.8).

Hætta skal notkun Ramíl ef ofnæmisjúgur kemur fram.

Bráðameðferð skal hefja strax. Hafa skal eftirlit með sjúklingi í a.m.k. 12 til 24 klst. og hann skal útskrifa þegar einkenni hafa gengið að fullu til baka.

Greint hefur verið frá ofnæmisjúgi í þörmum hjá sjúklingum sem fá meðferð með ACE-hemlum, þ.m.t. ramipríli (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar fá kviðverki (með eða án ógleði og uppkastra).

Samhliðanotkun ACE-hemla með sacubitrili/valsartani er frábending vegna aukinnar hættu á ofnæmisjúgi. Ekki má hefja meðferð með sacubitrili/valsartani fyrr en 36 klst. eftir síðasta skammt af ramipríli. Ekki má hefja meðferð með ramipríli fyrr en 36 klst. eftir síðasta skammt af sacubitrili/valsartani (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Samhliðanotkun ACE-hemla með racecadotriili, mTOR-hemlum (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptíni geta leitt til aukinnar hættu á ofnæmisjúgi (t.d. bólgur í öndunarvegi eða tungu, með eða án skertrar öndunarstarfsemi) (sjá kafla 4.5). Gæta skal varúðar þegar hefja á meðferð með racecadotriili, mTOR-hemlum (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptíni hjá sjúklingum sem þegar taka ACE-hemil.

Bráðaofnæmisviðbrögð við afnæmingu

Líkur á bráðaofnæmis- og ofnæmislíkum viðbrögðum við skordýraeitri og öðrum ofnæmisvökum aukast og viðbrögðin verða alvarlegri samhliða notkun ACE-hemla. Íhuga skal tímabundið hlé á notkun Ramíl fyrir afnæmingu.

Eftirlit með söltum: Kalíum í sermi

Blóðkalíumhækkun hefur komið fram hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með ACE-hemlum þ.m.t. ramipríli. Sjúklingar sem eiga blóðkalíumhækkun á hættu eru þeir sem eru með skerta nýrnastarfsemi, eru aldraðir (> 70 ára), hafa sykursýki sem ekki hefur náðst stjórn á, eða við aðstæður svo sem ofþornun, bráða vantemprun í hjarta, efnaskiptablóðsýringu.

ACE-hemlar geta valdið blóðkalíumhækkun vegna þess að þeir hamla losun aldósteróns. Þetta hefur venjulega ekki áhrif á sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hins vegar, hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og/eða hjá sjúklingum sem taka kalíumuppbót (þar með talin saltlíki), kalíumsparandi þvagræsilyf, eða önnur virk efni sem hækka kalíum í plásma (t.d. heparín, trimetóprím eða co-trímoxazól einnig þekkt sem trímétoprím/sulfametoxazól) og sérstaklega aldósterónblokkar eða angíótensínviðtakablokkar, getur blóðkalíumhækkun komið fram. Kalíumsparandi þvagræsilyf og angíótensínviðtakablokkar skulu notuð með varúð hjá sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum og fylgjast skal með kalíum í sermi og nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Ef samhliðanotkun ofangreindra lyfja er talin viðeigandi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum í sermi (sjá kafla 4.5).

Eftirlit með söltum: blóðnatríumlækkun

Heilkenni ofseytingar þvagstemma (SIADH), og í kjölfarið blóðnatríumlækkun, hefur sést hjá sumum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með ramipríli. Mælt er með því að fylgjast reglulega með natríumgildum í sermi hjá öldruðum og öðrum sjúklingum í hættu á blóðnatríumlækkun.

Daufkyrningafæð/kyrningahrap

Daufkyrningafæð/kyrningahrap auk blóðflagnafæðar og blóðleysis hafa mjög sjaldan komið fram og einnig hefur verið greint frá beinmergsbælingu. Mælt er með eftirliti með fjölda hvíttra blóðkorna til að gera greiningu hugsanlegrar hvítkornafæðar mögulega. Tíðara eftirlit er ráðlagt í upphafsfasa meðferðarinnar og hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þeim sem hafa einnig bandvefssjúkdóm (t.d. helluroða eða herslishúð) og öllum þeim sem eru í meðferð með öðrum lyfjum sem geta valdið breytingum á blóðmynd (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Munur á milli kynþátta

Tíðni ofnæmisjúgs 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 reníngildi eru algengari hjá háþrýstingssjúklingum 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.

Hjálparefni

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galalaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samsetningar sem ekki má nota

Sacubitril/valsartan

Samhliðanotkun ACE-hemla með sacubitrili/valsartani er frábending vegna þess að það eykur hættu á ofnæmisjúgi (sjá kafla 4.3 og 4.4). Ekki má hefja meðferð með ramipríli fyrr en 36 klst. eftir síðasta skammt af sacubitrili/valsartani. Ekki má hefja meðferð með sacubitrili/valsartani fyrr en 36 klst. eftir síðasta skammt af ramipríli.

Meðferð með tækjum sem valda því að blóð kemst í snertingu við neikvætt hlaðin yfirborð, svo sem skilun eða blóðsíun með háflæðihimnum (t.d. pólýakrýlónítrílhimnum) og LDL blóðskilun með dextransúlfati, vegna aukinnar hættu á alvarlegum bráðaofnæmisviðbrögðum (sjá kafla 4.3). Ef slík meðferð er nauðsynleg skal íhuga notkun annarrar tegundar af himnu við skilunina eða blóðþrýstingslækkandi lyfja úr öðrum flokki.

Lyf sem auka hættu á ofnæmisjúgi

Samhliðanotkun ACE-hemla með racecadotriili, mTOR-hemlum (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptíni getur leitt til aukinnar hættu á ofnæmisjúgi. Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Varnaðarorð við notkun

Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppþót eða saltlíki sem inniheldur kalíum

Þótt kalíum í sermi haldist venjulega innan eðlilegra marka, getur komið fram blóðkalíumhækkun hjá sumum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessu lyfi. Kalíumsparandi þvagræsilyf (t.d. spírónólaktón, tríamteren eða amílóríð), kalíumuppþót eða saltlíki sem inniheldur kalíum geta aukið þéttni kalíums í sermi verulega. Gæta skal varúðar þegar þetta lyf er gefið samhliða öðrum lyfjum sem auka þéttni kalíums í sermi, þ.m.t. trímétóprím og co-trímoxazól (trímétóprím/súlfametoxazól) þar sem þekkt er að trímétóprím virkar sambærilega og kalíumsparandi þvagræsilyf líkt og amílóríð. Þess vegna er ekki mælt með samhliðanotkun þessa lyfs og lyfjanna sem nefnd eru hér að ofan. Ef nota á eitthvað af framantöldu verður að gera það með varúð og fylgjast vel með þéttni kalíums í sermi.

Cíklósporín

Samhliðanotkun ACE-hemla og cíklósporíns getur valdið blóðkalíumhækkun. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni kalíums í sermi.

Heparín

Samhliðanotkun ACE-hemla og heparíns getur valdið blóðkalíumhækkun. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni kalíums í sermi.

Takrólímus

Blóðkalíumhækkun getur komið fram og því er þörf á nánu eftirliti með kalíum í sermi.

Blóðþrýstingslækkandi lyf (t.d. þvagræsilyf) og önnur lyf sem geta lækkað blóðþrýsting (t.d. nítröt, þríhringlaga þunglyndislyf, svæfingalyf, bráð áfengisneysla, baklófen, alfúzósín, doxazósín, prazósín, tamsúlósín, terazósín): Búast má við aukinni hættu á of lágum blóðþrýstingi (sjá kafla 4.2 fyrir þvagræsilyf).

Adrenhermandi lyf og önnur æðapregjandi lyf (t.d. ísópróterenól, dóbutamín, dópamín, adrenalín) sem geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum ramipríls: Eftirlit með blóðþrýstingi er ráðlagt.

Allópúrínól, ónæmisbælandi lyf, barksterar, prókaínamíð, frumuhemjandi lyf og önnur efni sem geta breytt fjölda blóðfrumna: Auknar líkur á viðbrögðum í blóði (sjá kafla 4.4).

Lítíumsölt: ACE-hemlar geta dregið úr útskilnaði litíums og því aukið eiturverkanir litíums. Hafa skal eftirlit með gildi litíums.

Sykursýkislyf, þ.m.t. insúlín: Of lágur blóðsykur getur komið fram. Ráðlagt er að hafa eftirlit með blóðsykri.

Bólqueyðandi gigtarlyf þ.m.t. aspirín: Búast má við að dragi úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum Ramíl. Samhliða meðferð með ACE-hemlum og bólqueyðandi gigtarlyfjum getur aukið hættu á skerðingu á nýrnastarfsemi og valdið blóðkalíumhækkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

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 ekki talin nauðsynleg hjá konum sem ráðgera að verða barnshafandi, á að skipta yfir í aðra háþrýstingsmeðferð sem hefur staðfest öryggi á meðgöngu.

Þegar þungun er staðfest á strax að stöðva meðferð með ACE-hemlum og ef við á á að hefja aðra meðferð.

Þekkt er að notkun ACE-hemla á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu getur aukið hættu á fóstureitrun (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsþurrð (oligohydramnios), seinkuð beinmyndun í höfuðkúpu) og nýburaeitrun (nýrnabilun, lágþrýstingur, hækkun kalíumbéttni 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 nýburum mæðra sem tekið hafa ACE-hemla, m.t.t. lágs blóðþrýstings, þvagþurrð og blóðkalíumhækkun (sjá einnig kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstgjöf

Ekki er mælt með notkun Ramíl á meðan barn er haft á brjósti vegna ófullnægjandi upplýsinga um notkun ramipríls samhliða brjóstgjöf (sjá kafla 5.2) og frekar á 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

Sumar aukaverkanir (t.d. einkenni blóðþrýstingslækkunar eins og sundl) geta skert einbeitingar- og viðbragðshæfni sjúklingsins og þannig valdið hættu við aðstæður þar sem þessir eiginleikar eru sérstaklega mikilvægir (t.d. við akstur bifreiða eða notkun tækja). Þetta getur komið fyrir sérstaklega í upphafi meðferðar, eða þegar skipt er af öðrum lyfjum. Ekki er ráðlagt að aka eða stjórna vélum í nokkrar klukkustundir eftir fyrsta skammtinn eða seinni skammtahækkunir.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Aukaverkanir ramipríls eru m.a. viðvarandi þurr hósti og viðbrögð vegna of lágs blóðþrýstings. Alvarlegar aukaverkanir eru m.a. ofnæmisþjúgur, blóðkalíumhækkun, skert nýrna- eða lifrarstarfsemi, brisbólga, alvarleg viðbrögð í húð og daufkyrningafæð/kyrningahrap.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Blóð og eitlar</i>		Eósínfíklafjöld	Fækkun hvítra blóðkorna (þ.m.t. daufkyrningafæð eða kyrningahrap), fækkun rauðra blóðkorna, lækkun blóðrauða, fækkun blóðflagna		Beinmergsbilun, blóðfrumna-fæð, blóðlýsu-blóðleysi

<i>Innkirtlar</i>					Truflun á seytingu þvagstemmuvaka (SIADH)
<i>Ónæmiskerfi</i>					Bráða- ofnæmis eða ofnæmislík viðbrögð, hækkun ANA
<i>Efnaskipti og næring</i>	Blóðkalíum- hækkun	Lystarleysi, minnkuð matarlyst			Blóðnatríum- lækkun
<i>Gedræn vandamál</i>		Þungt skap, kvíði, tauga- óstyrkur, eirðarleysi, svefn- truflanir, þ.m.t. svefnleysi	Ruglástand		Einbeitingar- truflanir
<i>Taugakerfi</i>	Höfuðverkur, sundl	Svimi, náladofi, skert bragðskyn, bragðskyns- truflun	Skjálfti, jafnvægis- truflanir		Blóðþurrð í heila, þ.m.t. blóðþurrðar- slag og skammvinnt blóðþurrðar- kast, skert skynhreyfi- færni, sviði, lyktarglöp
<i>Augu</i>		Sjóntruflanir, þ.m.t. þokusýn	Tárubólga		
<i>Eyru og vöfundarhús</i>			Heyrnar- skerðing, eyrnasuð		
<i>Hjarta</i>		Blóðþurrð í hjarta, þ.m.t. hjartaöng eða hjartadrep, hraðtaktur, hjartsláttar- truflanir, hjartsláttar- ónot, bjúgur í útlimum			
<i>Æðar</i>	Lágur blóðþrýstingur, lækkun	Andlitsroði	Þrengingar í æðum, lítið gegnumflæði		Raynauds heilkenni

	réttstöðublóðþrýstings, yfirlið		blóðs, æðabólga		
<i>Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti</i>	Ertingshósti án uppgangs, berkjubólga, skútabólga, mæði	Berkjukrampi, þ.m.t. versnun astma, stíflur í nefi			
<i>Meltingarfæri</i>	Bólga í meltingarvegi, truflanir í meltingarvegi, óþægindi í kvið, meltingartruflanir, niðurgangur, ógleði, uppköst	Brisbólga (í örfáum undantekningartilvikum hefur verið greint frá dauðsföllum vegna ACE hemla), hækkun brisensíma, ofnæmisbjúgur í smáþörmum verkir ofarlega í kvið, þ.m.t. magabólga, hægðatregða, munnþurrkur	Tungubólga		Munnangursbólga (stomatitis aphthosa)
<i>Lifur og gall</i>		Aukning lifrarendsíma og/eða tengds gallrauða (conjugated bilirubin)	Gula vegna gallteppu, skemmdir á lifrarfrumum		Bráð lifrabilun, lifrabólga vegna gallteppu eða frumudeyðingar (dauðsföll hafa orðið í örfáum undantekningartilvikum)

<i>Húð og undirhúð</i>	Útbrot, einkum dröfnu-örðuútbrot	Ofnæmisbjúgur, í undan-tekningartilvikum getur teppa í öndunarvegi vegna ofnæmisbjúgs valdið dauðsföllum, kláði, ofsviti	Skinnflagnings-húðbólga, ofsakláði, naglarlos	Ljósæmisviðbrögð	Eitrunardreplos húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroða sótt, blöðrusótt, versnun psóríasis, húðbólga sem líkist psóríasis, húðupphlaup eða húðskæningur á húð eða slímhúð, hárlos
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	Vöðva-krampar, vöðvaverkir	Liðverkir			
<i>Nýru og þvaggfæri</i>		Skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. bráð nýrnabilun, aukin þvaggmyndun, versnun prótínmigu, hækkun þvagefnis í blóði, hækkun kreatíníns í blóði			
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>		Skammvinn stinningarvandamál, minnkuð kynhvöt			Brjóstastækkun hjá körlum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Brjóstverkur, þreyta	Hiti	Þróttleysi		

Börn

Haft var eftirlit með öryggi notkunar ramipríls hjá 325 börnum og unglingum á aldirnum 2-16 ára í 2 klínískum rannsóknum. Þó eðli og alvarleiki aukaverkana væru svipuð og hjá fullorðnum, var tíðni eftirfarandi aukaverkana hærrí hjá börnunum:

- Hraðtaktur nefstíflur og nefslímubólga, „algengar“ (þ.e. $\geq 1/100$ til $< 1/10$) hjá börnum og „sjaldgæfar“ (þ.e. $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) hjá fullorðnum.
- Tárubólga „algengar“ (þ.e. $\geq 1/100$ til $< 1/10$) hjá börnum og „mjög sjaldgæfar“ (þ.e. $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) hjá fullorðnum.

- Skjálfti og ofsakláði „sjaldgæfar“ (þ.e. $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) hjá börnum og „mjög sjaldgæfar“ (þ.e. $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) hjá fullorðnum.

Ekki er verulegur munur á heildaraukaverkanamynstri hjá börnum og fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Einkenni sem tengjast ofskömmun ACE-hemla geta verið m.a. mikil víkkun útæða (með verulegum lágþrýstingi, lost) hægsláttur, truflanir í saltjafnvægi og nýrnabilun.

Meðferð

Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklinginum og meðferðin skal vera einkennabundin stuðningsmeðferð. Ráðstafanir sem lagðar eru til eru m.a. afeitrun í upphafi (magaskolun, gjöf aðsogsefna) og ráðstafanir til að koma á blóðaflfræðilegu jafnvægi, þ.m.t. gjöf alfa 1 adrenvirkra örva eða angíótensín II (angíótensínamíðs). Ramiprílat, virkt umbrotsefni ramipríls gengur illa að fjarlægja úr almennri blóðrás með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ACE-hemlar, óblandaðir, ATC flokkur: C09 AA 05

Verkunarháttur

Ramiprílat, virkt umbrotsefni forlyfsins ramipríls, hindrar ensímið dípeptídylkarboxýpeptíðasa I (samheiti: angíótensínumbreytandi ensím; kínínasi II). Í plasma og vefjum hvetur þetta ensím umbreytingu angíótensín I í virka æðaþrengjandi efnid angíótensín II, svo og niðurbrot virka æðavíkkandi efnisins bradykíníns. Skerðing á myndun angíótensín II og hindrun á niðurbroti bradykíníns veldur æðavíkkun.

Þar sem angíótensín II örvar einnig losun aldósteróns, veldur ramiprílat skerðingu á aldósterónseytingu. Meðalsvörun við einlyfjameðferð með ACE-hemli var minni hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (afró-karabískum) með háþrýsting (lág reníngildi eru algengari hjá háþrýstingssjúklingum af svarta kynstofninum) en þeim sem ekki eru af þessum kynstofni.

Lyfhrif

Blóðþrýstingslækkandi eiginleikar

Gjöf ramipríls dregur verulega úr mótstöðu í útlægum slagæðum. Almennt verða ekki miklar breytingar á flæði plasma um nýru og gaukulsúnarhraða. Gjöf ramipríls hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar blóðþrýsting í útafliggjandi og uppréttri stöðu án þess að það sé bætt upp með aukinni hjartsláttartíðni.

Hjá flestum sjúklingum koma blóðþrýstingslækkandi áhrifin fram 1 til 2 klst. eftir inntöku. Hámarksáhrifum eftir stakan skammt er yfirleitt náð 3 til 6 klst. eftir inntöku. Blóðþrýstingslækkandi áhrif eftir stakan skammt vara yfirleitt í 24 klst.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif við áframhaldandi meðferð með ramipríli hafa yfirleitt náð hámarki eftir 3 til 4 vikur. Sýnt hefur verið fram á að blóðþrýstingslækkandi áhrifin haldist við langtímameðferð í 2 ár.

Ef meðferð með ramipríli er hætt skyndilega veldur það ekki skyndilegri og verulegri hækkun á blóðþrýstingi (rebound hypertension).

Hjartabilun

Ramipríl hefur reynst virkt hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA (New-York Heart Association) flokkum II-IV til viðbótar við venjulega meðferð með þvagræsilyfjum og hugsanlega hjartaglykósíðum. Ávinningur var af notkun lyfsins á blóðaflfræði hjartans (skertan fylliþrýsting í vinstri og hægri sleglum, skerta heildarmótstöðu í útæðum, aukið útfall hjartans og afkastagetu (cardiac index)). Það dró einnig úr taugainnkirtlavirkjun.

Klínísk verkun og öryggi

Til verndar hjarta og æðum/nýrum

Rannsókn (HOPE rannsóknin) á fyrirbyggjandi áhrifum var gerð með samanburði við lyfleysu, þar sem ramipríl var bætt við hefðbundna meðferð hjá meira en 9.200 sjúklingum. Sjúklingar í aukinni hættu gagnvart hjarta- og æðasjúkdómum í kjölfar annað hvort blóðsega í hjarta og æðum af völdum æðakölkunar (saga um kransæðasjúkdóm, heilaslag eða sjúkdóm í útæðum) eða sykursýki með a.m.k. einn áhættuþátt til viðbótar (greinilega öraltímínígu, háþrýsting, hækkun heildarkólesterólgildis, lágt gildi -HDL-kólesteróls eða reykingar) tóku þátt í rannsókninni.

Rannsóknin sýndi að ramipríl lækkaði tölfræðilega marktækt tíðni hjartadreps, dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma og heilaslags, einna sér og samsettra (samsettra meginatburða).

HOPE rannsóknin: Megin niðurstöður

	Ramipríl	Lyfleysa	hlutfallsleg áhætta (95% öryggismörk)	p-gildi
	%	%		
Allir sjúklingar	n=4.645	N=4.652		
Samsettir meginatburðir	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Hjartadrep</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Heilaslag</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Aðrir endapunktur				
<i>Dauðsfall af hvaða ástæðu sem er</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Þörf fyrir hjáveituaðgerð</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Innlögn á sjúkrahús vegna hvikullar hjartaangar</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	<i>Ekki marktækt</i>
<i>Innlögn á sjúkrahús vegna hjartabilunar</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Fylgikvillar sykursýki</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

MICRO-HOPE rannsóknin, fyrirfram skilgreind undirrannsókn HOPE rannsóknarinnar, rannsakaði áhrif þess að bæta 10 mg af ramipríli við þá meðferðaráætlun sem var í notkun samanborið við lyfleysu hjá 3.577 sjúklingum a.m.k. ≥ 55 ára að aldri (með engin efri mörk á aldri), þar sem

meirihlutinn var með sykursýki af tegund 2 (og a.m.k. einn annan áhættuþátt hjarta- og æðasjúkdóma), með eðlilegan blóðþrýsting eða háþrýsting.

Megingreiningin sýndi að 117 (6,5%) þátttakendur sem fengu ramipríl og 149 (8,4%) sem fengu lyfleysu fengu greinilegan nýrnakvilla, sem svarar til 24% lækkunar á hlutfallslegri áhættu (RRR): 95% öryggismörk [3-40], $p = 0,027$.

Í REIN rannsókninni, fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn með samhliða hópum og samanburði við lyfleysu, var stefnt að því að meta áhrif meðferðar með ramipríli á tíðni minnkandi gauklasíunarhraða (GFR) hjá 352 sjúklingum með eðlilegan eða háan blóðþrýsting (18-70 ára að aldri) sem voru með væga (þ.e. meðalútskilnaður próteina í þvagi > 1 og < 3 g/24 klst.) eða alvarlega (≥ 3 g/24 klst.) próteinmigu vegna langvinnis nýrnakvilla sem ekki tengist sykursýki. Báðum undirhópum var lagskipt með framvirkum hætti.

Aðalgreining sjúklinga með alvarlegustu próteinmíguna (hópurinn leystur upp fyrir lok rannsóknar vegna ávinnings í ramiprílhópnum) sýndi að meðalhraði skerðingar á gauklasíunarhraða á mánuði var minni með ramipríl en með lyfleysu; $-0,54$ (0,66) samanborið við $-0,88$ (1,03) ml/mín./mánuði, $p=0,038$. Munurinn á milli hópa var því $0,34$ [0,03-0,65] á mánuði og um 4 ml/mín./ári; 23,1% sjúklinganna í ramiprílhópnum náði samsettum síðari endapunkti sem var að tvöfalda þéttni kreatínins í sermi miðað við grunnildi og/eða nýrnasjúkdómur á lokastigi (þörf fyrir blóðskilun eða nýrnaígræðslu) samanborið við 45,5% í lyfleysuhópnum ($p=0,02$).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angiótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angiótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilaslaga voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Annars stigs forvörn eftir brátt hjartadrep

Í AIRE rannsókninni tóku þátt yfir 2.000 sjúklingar með skammvinn/viðvarandi klínísk einkenni hjartabilunar eftir staðfest hjartadrep. Meðferð með ramipríli var hafin 3 til 10 dögum eftir brátt hjartadrep. Rannsóknin sýndi með eftirfylgni í að meðaltali 15 mánuði að dánartíðni hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með ramipríli var 16,9% og hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með lyfleysu 22,6%. Þetta þýðir 5,7% heildarlækkun á dánartíðni og lækkun hlutfallslegrar áhættu um 27% (95% öryggismörk [11-40 %]).

Börn

Í slembaðri, tvíblindri klínískri samanburðarrannsókn hjá 244 börnum með háþrýsting (73% frumkominn (primary) háþrýsting) á aldrinum 6-16 ára, fengu sjúklingar annað hvort lítinn skammt, meðalstóran skammt eða stóran skammt af ramipríli til að ná plasmáþéttu ramiprílats sem samsvaraði skömmtum hjá fullorðnum, á bilinu 1,25 mg, 5 mg og 20 mg miðað við líkamspýngd. Eftir

4 vikur hafði ramipríl ekki áhrif hvað varðar endapunkturinn lækkun slagbilsþrýstings, en lækkaði þanbilsþrýsting við stærsta skammtinn. Bæði meðalstórir og stórir skammtar af ramipríli reyndust lækka marktækt bæði slagbils- og þanbilsþrýsting hjá börnum með staðfestan háþrýsting.

Þessi áhrif komu ekki fram í slembaðri 4 vikna tvíblindri rannsókn með stækkandi skömmtum þar sem meðferð var hætt skyndilega (dose-escalation withdrawal study) hjá 218 börnum á aldrinum 6-16 ára (75% frumkominn háþrýstingur) en væg hækkun kom fram bæði á þanbils- og slagbilsþrýstingi, en ekki tölfræðilega marktækt afturhvarf að grunnildi, við allar þrjár skammtastærðir sem prófaðar voru (lítinn skammt 0,625 mg-2,5 mg), meðalstóran skammt (2,5 mg-10 mg) eða stóran skammt (5 mg-20 mg) af ramipríli miðað við þyngd. Skammtasvörun ramipríls var ekki línuleg í þýði barnanna sem rannsakað var.

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög

Ramipríl frásogast hratt úr meltingarvegi eftir inntöku: hámarksþéttni ramipríls í plasma næst innan einnar klst. Samkvæmt heimtum í þvagi er umfang frásogs a.m.k. 56% og verður ekki fyrir marktækum áhrifum af fæðu í meltingarvegi. Aðgengi virka umbrotsefnisins ramipríls eftir inntöku 2,5 mg og 5 mg af ramipríli er 45%.

Hámarksþéttni ramipríls, eina virka umbrotsefnis ramipríls, í plasma næst 2-4 klst. eftir inntöku ramipríls. Þéttni ramipríls í plasma nær jafnvægi eftir skömmun einu sinni á dag með venjulegum skömmtum af ramipríli á u.þ.b. fjórða degi meðferðar.

Dreifing

Próteinbinding ramipríls í sermi er um 73% og ramipríls um 56%.

Umbrot

Ramipríl er svo til að fullu umbrotið í ramiprílat og í díketópíperazínesterinn, díketópíperazínsýruna og glúkúróníð ramipríls og ramipríls.

Brotthvarf

Útskilnaður umbrotsefnanna er aðallega um nýru.

Þéttni ramipríls í plasma lækkar í mörgum þrepum. Vegna hinnar öfluglu, mettanlegu bindingar við ACE og hæga losun frá ensíminu, er lokabrotthvarfsþrepið langt við mjög lága þéttni í plasma.

Eftir endurtekna skömmun ramipríls einu sinni á dag var helmingunartími virkrar þéttni ramipríls 13-17 klst. fyrir 5-10 mg skammtana og lengri fyrir lægri 1,25-2,5 mg skammtana. Þessi munur tengist metunareiginleikum ensímsins til að bindast ramiprílati.

Brjóstgjöf

Eftir einn stakan skammt af ramipríli var gildi ramipríls og umbrotsefna þess í brjóstamjólk ekki greinanleg. Áhrif endurtekinna skammta eru hins vegar ekki þekkt.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Útskilnaður ramipríls um nýru er skertur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og úthreinsun ramipríls er í réttu hlutfalli við kreatínínúthreinsun. Þetta veldur hækkaðri þéttni ramipríls í plasma, sem lækkar hægar en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Sjúklingar með skerta lifrjarstarfsemi (sjá kafla 4.2)

Umbrotum ramipríls í ramiprílat seinkaði hjá sjúklingum með skerta lifrjarstarfsemi, vegna minni virkni lifraresterasa og gildi ramipríls í plasma hjá þessum sjúklingum voru hækkuð. Hámarksþéttni ramipríls hjá þessum sjúklingum er hins vegar ekki frábrugðin frá því sem sést hjá sjúklingum með eðlilega lifrjarstarfsemi.

Börn

Lyfjahvarfamynstur ramipríls var rannsakað hjá 30 börnum með háþrýsting á aldrinum 2-16 ára, sem voru ≥ 10 kg. Eftir skammta sem voru 0,05 til 0,2 mg/kg var ramipríl hratt og að verulegu leyti umbrotið í ramiprílat. Hámarksþéttni ramiprílats í plasma kom fram innan 2-3 klst. Sterk tengsl voru á milli úthreinsunar ramiprílats og log af líkamsþyngd ($p < 0,01$) sem og skammts ($p < 0,001$). Úthreinsun og dreifingarrúmmál jukust með hækkandi aldri barnanna í öllum skammtahópum.

Við skammt sem var 0,05 mg/kg náðist útsetning hjá börnum sem var sambærileg og hjá fullorðnum sem fá meðferð með 5 mg af ramipríli. 0,2 mg/kg skammturinn leiddi til meiri útsetningar hjá börnum en ráðlagður hámarksskammtur, 10 mg á dag, hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Inntaka ramipríls hefur reynst án bráðra eiturverkana hjá nagdýrum og hundum.

Rannsóknir með langvinnri inntöku hafa verið gerðar hjá rottum, hundum og öpum. Vísbendingar um breytingar á söltum í plasma og breytingar á blóðmynd hafa komið fram hjá þessum 3 tegundum.

Sem merki um lyfhrif ramipríls hefur veruleg stækkun á nærhnoðraflóka (juxtaglomerular apparatus) komið fram hjá hundum og öpum við dagsskammta frá 250 mg/kg. Rottur þoldu dagsskammta sem voru 2 mg/kg, hundar 2,5 mg/kg og apar 8 mg/kg án skaðlegra áhrifa.

Engir vansköpunarvaldandi eiginleikar komu fram í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun hjá rottum, kanínum og öpum. Frjósemi var hvorki skert hjá karl- né kvenrottum. Gjöf ramipríls hjá kvenrottum á fósturskeiði og við spenagjöf olli óafturkræfum nýrnaskemmdum (víkkun nýraskjóðu) hjá afkvæmum við dagsskammta sem voru 50 mg/kg líkamsþyngdar eða hærri.

Óafturkræfar nýrnaskemmdir hafa komið fram hjá mjög ungum rottum sem gefnir voru stakir skammtar af ramipríli.

Umfangsmiklar rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum með notkun nokkurra prófunarkerfa hafa ekki gefið neinar vísbendingar um að ramipríl búi yfir stökkbreytandi eiginleikum eða hafi eiturverkanir á erfðaeefni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumhýdrógenkarbónat
Laktósaeinhýdrat
Natríumkroskarmellósi
Forthleypt sterkja
Natríumsterýlfúmarat
Gult járnnoxíð (E172) (aðeins 2,5 og 5 mg töflur)
Rautt járnnoxíð (E172) (aðeins 5 mg töflur)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2,5 mg, 5 mg, 10 mg: 2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Þynnupakkningar: Geymið í upprunalegum umbúðum.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar (A1/A1).

Pakkningastærðir: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 90, 98 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. maí 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. febrúar 2023.