

## เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ (ฉบับใหม่)

### Tritace<sup>®</sup> (Ramipril)

#### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ramipril

#### 2. COMPOSITION

Each tablet Tritace 2.5 contains, as active ingredient, 2.5 mg ramipril

Each tablet Tritace 5 contains, as active ingredient, 5 mg ramipril

Each tablet Tritace 10 contains, as active ingredient, 10 mg ramipril

Excipients: Methylhydroxypropylcellulose, pregelatinized maize starch, microcrystalline cellulose, sodium stearyl fumarate, yellow ferric oxide (Tritace 2.5 only), red ferric oxide (Tritace 5 only)

#### 3. PHARMACEUTICAL FORM(S)

Tablets

#### 4. INDICATIONS

- Hypertension
- Congestive heart failure
- Reduction in mortality in patients after myocardial infarction
- Prevention of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death and reduction of need for revascularization procedures in patients with an increased cardiovascular risk such as manifest coronary heart disease (with or without a history of myocardial infarction), a history of stroke, or a history of peripheral vascular disease
- Prevention of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in diabetic patients
- Decreases rate of progression of renal insufficiency in non-diabetic and diabetic overt nephropathy
- Reduces albumin excretion in non-diabetic and diabetic incipient nephropathy

#### 5. DOSAGE AND ADMINISTRATION

##### 5.1 Dosage

The dosage is based on the desired effect and on how the patient tolerates the medicine. Therapy with Tritace is usually long-term therapy; the doctor determines the duration of treatment individually for each patient.

### **Treatment of hypertension**

The recommended initial dose is 2.5 mg once daily. Depending on the response, the dose may be increased. Any increase should be implemented by doubling the dose at intervals of 2 to 3 weeks. The usual maintenance dose is 2.5 to 5 mg daily, the maximum dose is 10 mg daily.

In impaired renal function, e.g., a creatinine clearance between 50 and 20 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> body surface area, the initial dose is generally 1.25 mg and the maximum daily dose is 5 mg. When creatinine clearance cannot be measured, it can be calculated based on the serum creatinine level using the following formula (Cockcroft's equation):

$$\text{Men: Creatinine clearance (ml/min)} = \frac{\text{body weight in kg} \times (140 - \text{Age in years})}{72 \times \text{serum creatinine in mg/dl}}$$

*Women:* Multiply the product of the above equation by 0.85.

In patients with incompletely corrected fluid or salt deficiency, those with severe hypertension, as well as in those for whom a hypotensive reaction would constitute a particular risk (e.g. patients with haemodynamically relevant stenoses of the coronary arteries or of the blood vessels supplying the brain) and in the elderly, a reduced initial dose of 1.25 mg daily must be considered.

In patients pre-treated with a diuretic, consideration must be given to discontinuing the diuretic for at least 2 to 3 days or - depending on the duration of action of the diuretic - longer before starting treatment with Tritace, or at least to reducing the diuretic dose. The doctor will decide in each individual case whether such discontinuation or dose reduction is possible and how long it should last. The initial dose in such patients is generally 1.25 mg Tritace.

In impaired liver function, response to treatment may be either increased or reduced. Therefore, treatment must be initiated only under close medical supervision. The maximum daily dose is 2.5 mg.

### **Treatment of congestive heart failure**

The recommended initial dose is 1.25 mg once daily. Depending on the response, the dose may be increased. Any increase should be implemented by doubling the dose at intervals of 1 to 2 weeks. The maximum daily dose is 10 mg. The required daily dose, if equalling or exceeding 2.5 mg, may be taken as a single dose or in two separate doses.

In impaired liver or renal function and in patients pre-treated with a diuretic, dosage recommendations for Tritace are identical to those given above in Treatment of hypertension. The recommendations given there in conjunction with diuretic pre-treatment also apply.

### **Treatment after myocardial infarction**

The recommended initial dose is 5 mg daily, divided into two single doses of 2.5 mg each, one in the morning and one in the evening. If this dose is not well tolerated, 1.25 mg should be taken twice daily over two days. In either event, depending on the response, the dose may then be increased. Any increase should be implemented by doubling the dose at intervals of 1 to 3 days. As treatment progresses, the total daily dose may be taken as a single dose. The maximum daily dose is 10 mg.

Sufficient experience is still lacking in the treatment of patients with severe (NYHA IV) heart failure immediately after myocardial infarction. Treatment, if nevertheless given, should be started with 1.25 mg once daily, and increased only with particular caution.

In patients with impaired liver or renal function, with incompletely corrected fluid or salt deficiency, or with severe hypertension, and in those for whom a hypotensive reaction would constitute a particular risk (e.g. patients with haemodynamically relevant stenoses of the coronary arteries or of the blood vessels supplying the brain), as well as in those pre-treated with a diuretic and in the elderly, the recommendations are identical to those given above in Treatment of hypertension.

#### **Prevention of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death**

The recommended initial dose is 2.5 mg once daily. Depending on the tolerability, the dose is gradually increased. The increase should be implemented by doubling the dose after one week. Three weeks later, it should be doubled again to the usual maintenance dose of 10 mg.

In patients with impaired liver or renal function, with incompletely corrected fluid or salt deficiency, or with severe hypertension, and in those for whom a hypotensive reaction would constitute a particular risk (e.g. patients with haemodynamically relevant stenoses of the coronary arteries or of the blood vessels supplying the brain), as well as in those pre-treated with a diuretic and in the elderly, the recommendations are identical to those given above in Treatment of hypertension.

#### **In nephropathy**

The recommended initial dose is 1.25 mg once daily. Depending on the tolerability, the dose should be increased. Any increase should be implemented by doubling the dose at intervals of 2 to 3 weeks. The maximum daily dose is 5 mg.

In patients pre-treated with a diuretic and in impaired liver function, the recommendations are identical to those given above in Treatment of hypertension.

#### **Treatment of diabetic or non-diabetic nephropathy**

Recommended initial dose: 1.25 mg once daily.

Depending on how the patient tolerates the drug, the dose may be increased up to a maintenance dose of 5 mg once daily.

Doses above 5 mg once daily have not been adequately studied in controlled clinical trials.

#### **Elderly**

A reduced initial dose of 1.25 mg daily must be considered.

## **5.2 Administration**

The tablets must be swallowed without chewing and with sufficient amounts of liquid (approx. ½ glass). They may be taken before, during, or after a meal.

## **6. CONTRAINDICATIONS**

Tritace must not be used

- in patients with hypersensitivity to ramipril, any other ACE inhibitors, or to any of the excipients (see "Composition")
- in patients with a history of angioneurotic oedema (risk of precipitating angioneurotic oedema; see also "Adverse reactions")

- concomitantly with sacubitril/valsartan therapy (see “Interactions”). Do not initiate Tritace until sacubitril/valsartan is eliminated from the body. In case of switch from Tritace to sacubitril/valsartan, do not start sacubitril/valsartan until Tritace is eliminated from the body.
- blood-flow-reducing narrowing (haemodynamically relevant stenosis) of the renal artery, bilateral or unilateral in the single kidney (risk of fall in blood pressure and renal failure)
- in patients with low blood pressure or labile circulatory condition (risk of fall in blood pressure and renal failure).
- with aliskiren-containing medicines in patients with diabetes or with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance < 60 ml/min).
- with angiotensin II receptor antagonists (AIIAs) in patients with diabetic nephropathy.
- during pregnancy.

Concomitant use of ACE inhibitors and extracorporeal treatments leading to contact of blood with negatively charged surfaces must be avoided, since such use may lead to severe anaphylactoid reactions. Such extracorporeal treatments include dialysis or haemofiltration with certain high-flux (e.g. polyacrylonitril) membranes and low-density lipoprotein apheresis with dextran sulfate.

## 7. WARNINGS

### Angioedema - Head, Neck or Extremities

Angioedema occurring during treatment with an ACE inhibitor necessitates immediate discontinuation of the drug.

Angioedema of the face, extremities, lips, tongue, glottis or larynx has been reported in patients treated with ACE inhibitors. Emergency treatment of life-threatening angioedema includes immediate administration of epinephrine (subcutaneous or slow intravenous injection) accompanied by monitoring of ECG and blood pressure. Hospitalization of the patient is advisable with observation for at least 12 to 24 hours and discharge only upon complete resolution of the symptoms.

### Angioedema – Intestinal

Intestinal angioedema has been reported in patients treated with ACE inhibitors. These patients presented with abdominal pain (with or without nausea or vomiting); in some cases facial angioedema also occurred. The intestinal angioedema symptoms resolved after stopping the ACE inhibitor.

Insufficient experience has been gained concerning the use of Tritace in children, in patients with severe impairment of renal function (creatinine clearance below 20 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> body surface area), and in dialysis patients.

An increased risk of angioedema is possible with concomitant use of other drugs which may cause angioedema (see “Contraindications” and “Interactions”).

## 8. PRECAUTIONS

Treatment with Tritace requires regular medical supervision.

### • Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by combining Tritace with an angiotensin-II receptor antagonist (AIIIRA) or with aliskiren is not recommended since there are increased risk of hypotension, hyperkalemia and changes in renal function compared to monotherapy.

The use of Tritace in combination with aliskiren is contraindicated in patients with diabetes mellitus or with renal impairment (creatinine clearance < 60 ml/min) (see “Contraindication” and “Interactions”).

The use of Tritace in combination with an AIIIRA is contraindicated in patients with diabetic nephropathy (see “Contraindications” and “Interactions”).

### • Patients with hyper-stimulated renin angiotensin system

In the treatment of patients with a hyper-stimulated renin-angiotensin system, particular caution must be exercised (see also under “Dosage and administration”). Such patients are at risk of an acute pronounced fall in blood pressure and deterioration of renal function due to ACE inhibition, especially when an ACE inhibitor or a concomitant diuretic is given for the first time or for the first time at an increased dose. Initial doses or initial dose increases must be accompanied by close blood pressure monitoring until such time as no further acute reduction in blood pressure is to be anticipated.

Significant activation of the renin angiotensin system is to be anticipated, for example,

- in patients with severe, and particularly with malignant hypertension. The initial phase of treatment requires special medical supervision.
- in patients with heart failure, particularly if severe or if treated with other substances having antihypertensive potential. If heart failure is severe, the initial phase of treatment requires special medical supervision.
- in patients with haemodynamically relevant left-ventricular inflow or outflow impediment (e.g. stenosis of the aortic or mitral valve). The initial phase of treatment requires special medical supervision.
- in patients with haemodynamically relevant renal artery stenosis. The initial phase of treatment requires special medical supervision. Discontinuation of diuretic therapy may be required. See also under ‘Monitoring of renal function’ below.
- in patients pre-treated with diuretics. Where discontinuing use or reducing the dose of the diuretic is not possible the initial phase of treatment requires special medical supervision.

- in patients in whom fluid or salt depletion exist or may develop (as a result of insufficient fluid or salt intake, or as a result of, e.g. diarrhoea, vomiting or excessive sweating in cases where salt and fluid replacement is inadequate).

Generally, it is recommended that dehydration, hypovolaemia or salt depletion be corrected before initiating treatment (in patients with heart failure, however, such corrective action must be carefully weighed against the risk of volume overload). When these conditions have become clinically relevant, treatment with Tritace must only be started or continued if appropriate steps are taken concurrently to prevent an excessive fall in blood pressure and deterioration of renal function.

See also under 'Patients with liver diseases'.

• **Patients with liver diseases**

In patients with impaired liver function, response to the treatment with Tritace may be either increased or reduced. In addition, in patients in whom severe liver cirrhosis with oedema and/or ascites is present, the renin angiotensin system may be significantly activated; therefore, particular caution must be exercised in treating these patients (see also above and under "Dosage and administration").

• **Elderly**

Some elderly patients may be particularly responsive to ACE inhibitors. Evaluation of renal function at the beginning of treatment is recommended. (See also under "Dosage and administration".)

• **Patients at particular risk from a pronounced reduction in blood pressure**

In patients who would be at particular risk from an undesirably pronounced reduction in blood pressure (e.g. patients with haemodynamically relevant stenoses of the coronary arteries or of the blood vessels supplying the brain), the initial phase of treatment requires special medical supervision.

• **Monitoring of renal function**

It is recommended that renal function be monitored, particularly in the initial weeks of treatment with an ACE inhibitor. Particularly careful monitoring is required in patients with

- heart failure.

- renovascular disease, including patients with haemodynamically relevant unilateral renal artery stenosis.

In the latter patient group, even a small increase in serum creatinine may be indicative of unilateral loss of renal function.

- impairment of renal function.
- kidney transplant.

- **Electrolyte monitoring**

It is recommended that serum potassium and serum sodium be monitored regularly. More frequent monitoring of serum potassium is necessary in patients with impaired renal function.

- **Haematological monitoring**

It is recommended that the white blood cell count be monitored to permit detection of a possible leucopenia. More frequent monitoring is advised in the initial phase of treatment and in patients with impaired renal function, those with concomitant collagen disease (e.g. lupus erythematosus or scleroderma) or those treated with other drugs that can cause changes in the blood picture. See also under "Adverse reactions".

## 9. INTERACTIONS

### 9.1 Food

Absorption of ramipril is not significantly affected by food.

### 9.2 Drug interactions

#### Contra-indicated combinations

The concomitant use of ACE inhibitors with sacubitril/valsartan is contraindicated as this increases the risk of angioedema (see "Contraindications"). Treatment with Tritace must not be started until 36 hours after taking the last dose of sacubitril/valsartan. Sacubitril/valsartan must not be started until 36 hours after the last dose of Tritace.

**EXTRACORPOREAL TREATMENTS LEADING TO CONTACT OF BLOOD WITH NEGATIVELY CHARGED SURFACES SUCH AS DIALYSIS OR HAEMOFILTRATION WITH CERTAIN HIGH-FLUX MEMBRANES (E.G. POLYACRYLONITRIL MEMBRANES) AND LOW-DENSITY LIPOPROTEIN APHERESIS WITH DEXTRAN SULFATE:** Risk of severe anaphylactoid reactions, see also under "Contraindications".

The combination of Tritace with aliskiren-containing medicines is contraindicated in patients with diabetes mellitus or with moderate to severe renal impairment and is not recommended in other patients (see "Contraindications" and "Precautions").

**ANGIOTENSIN-II RECEPTOR ANTAGONISTS (AIIRAs):** The use of Tritace in combination with an AIIRA is contraindicated in patients with diabetic nephropathy and is not recommended in other patients (see “Contraindications” and “Precautions”).

**Not recommended associations**

**POTASSIUM SALTS, POTASSIUM-RETAINING DIURETICS OR OTHER MEDICINAL PRODUCTS THAT MAY INCREASE KALAEMIA:** Rise in serum potassium concentration, sometimes severe, is to be anticipated. Concomitant treatment with potassium-retaining diuretics (e.g. spironolactone), potassium salts or other medicinal products that may increase kalaemia requires close monitoring of serum potassium.

**Precautions for use**

**ANTIHYPERTENSIVE AGENTS (E.G. DIURETICS) AND OTHER SUBSTANCES WITH ANTIHYPERTENSIVE POTENTIAL (E.G. NITRATES, TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS, ANAESTHETICS):** Potentiation of the antihypertensive effect is to be anticipated (concerning diuretics see also under "Precautions", "Adverse reactions" and "Dosage and administration"). Regular monitoring of serum sodium is recommended in patients undergoing concurrent diuretic therapy.

**VASOPRESSOR SYMPATHOMIMETICS:** These may reduce the antihypertensive effect of Tritace. Particularly close blood pressure monitoring is recommended.

**ALLOPURINOL, IMMUNOSUPPRESSANTS, CORTICOSTEROIDS, PROCAINAMIDE, CYTOSTATICS AND OTHER SUBSTANCES THAT MAY CHANGE THE BLOOD PICTURE:** Increased likelihood of haematological reactions (see also under “Precautions”).

**LITHIUM SALTS:** Excretion of lithium may be reduced by ACE inhibitors. Such reduction may lead to increased serum lithium levels and increased lithium toxicity. Lithium levels must, therefore, be monitored.

**ANTIDIABETIC AGENTS (E.G. INSULIN AND SULFONYLUREA DERIVATIVES):** ACE inhibitors may reduce insulin resistance. In isolated cases, such reduction may lead to hypoglycaemic reactions in patients concomitantly treated with antidiabetics. Particularly close blood glucose monitoring is, therefore, recommended in the initial phase of co-administration.



**VILDAGLIPTIN:** An increased incidence of angioedema was found in patients taking ACE-Inhibitors and vildagliptin.

**mTOR INHIBITORS (E.G. TEMSIROLIMUS):** An increased incidence of angioedema was observed in patients taking ACE Inhibitors and mTOR Inhibitors (mammalian target of rapamycin inhibitors).

**NEPRILYSIN (NEP) INHIBITORS:** An increased risk of angioedema has been reported with concomitant use of ACE inhibitors and NEP inhibitors (such as racecadotril) (see “Warnings”).

**Take into account**

**NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (E.G. INDOMETHACIN) AND ACETYLSALICYLIC**

**ACID:** Attenuation of the antihypertensive effect of Tritace is to be anticipated. Furthermore, concomitant treatment of ACE inhibitors and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function and an increase in serum potassium.

**HEPARIN:** Rise in serum potassium concentration possible.

**ALCOHOL:** Increased vasodilatation. Tritace may potentiate the effect of alcohol.

**SALT:** Increased dietary salt intake may attenuate the antihypertensive effect of Tritace.

**DESENSITIZATION THERAPY:** The likelihood and severity of anaphylactic and anaphylactoid reactions to insect venoma is increased under ACE inhibition. It is assumed that this effect may also occur in connection with other allergens.

## **10. PREGNANCY**

Tritace must not be taken during pregnancy (see also under “Contraindications”). Therefore, pregnancy must be excluded before starting treatment. Pregnancy must be avoided in cases where treatment with ACE inhibitors is indispensable.

If the patient intends to become pregnant, treatment with ACE inhibitors must be discontinued, e.g. replaced by another form of treatment.

If the patient becomes pregnant during treatment, medication with Tritace must be replaced as soon as possible by a treatment regimen without ACE inhibitors. Otherwise there is a risk of harm to the fetus.

## 11. LACTATION

Because insufficient information is available regarding the use of ramipril during breastfeeding, ramipril is not recommended and alternative treatment with better established safety profiles during breastfeeding are preferable, especially while nursing a newborn or preterm infant.

## 12. DRIVING A VEHICLE OR PERFORMING OTHER HAZARDOUS TASKS

Some adverse effects (e.g. some symptoms of a reduction in blood pressure such as lightheadedness, dizziness) may impair the patient's ability to concentrate and react and, therefore, constitute a risk in situations where these abilities are of particular importance (e.g. operating a vehicle or machinery).

## 13. ADVERSE REACTIONS

As Tritace is an antihypertensive, many of its adverse reactions are effects secondary to its blood-pressure-lowering action which results in adrenergic counter-regulation or organ hypoperfusion.

Numerous other effects (e.g. effects on electrolyte balance, certain anaphylactoid reactions or inflammatory reactions of the mucous membranes) are due to the ACE inhibition or to other pharmacologic actions of this drug class.

*The following CIOMS frequency rating is used, when applicable:*

*Very common  $\geq 10\%$ ; Common  $\geq 1$  and  $< 10\%$ ; Uncommon  $\geq 0.1$  and  $< 1\%$ ; Rare  $\geq 0.01$  and  $< 0.1\%$ ;*

*Very rare  $< 0.01\%$ , Unknown (Cannot be estimated from available data).*

	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>	<b>Very rare</b>	<b>Not known</b>
<i>Cardiac disorders</i>		Myocardial ischaemia including angina pectoris or myocardial infarction, tachycardia, arrhythmia, palpitations, oedema peripheral			
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>		Eosinophilia	White blood cell count decreased (including neutropenia or agranulocytosis), red blood cell count decreased, haemoglobin decreased, platelet count decreased		Bone marrow failure, pancytopenia, haemolytic anaemia
<i>Nervous system disorders</i>	Headache, dizziness (lightheadedness)	Vertigo, paraesthesia, ageusia (loss of taste), dysgeusia	Tremor, balance disorder		Cerebral ischaemia including ischaemic stroke and transient ischaemic attack,

		(taste disturbances)			psychomotor skills impaired (impaired reactions), burning sensation, parosmia (smell disturbances)
<i>Eye disorders</i>		Visual disturbance including blurred vision	Conjunctivitis		
<i>Ear and labyrinth disorders</i>			Hearing impaired, tinnitus		
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	Non-productive tickling cough, bronchitis, sinusitis, dyspnoea	Bronchospasm including asthma aggravated, nasal congestion			
<i>Gastrointestinal disorders</i>	Gastrointestinal inflammation (inflammatory reactions of the gastrointestinal tract), digestive disturbances, abdominal discomfort, dyspepsia, diarrhoea, nausea, vomiting	Fatal pancreatitis (cases of fatal outcome have been very exceptionally reported with ACE inhibitors), pancreatic enzymes increased, small bowel angioedema, abdominal pain upper including gastritis, constipation, dry mouth	Glossitis		Aphthous stomatitis (inflammatory reactions of the oral cavity)
<i>Renal and urinary disorders</i>		Renal impairment including renal failure acute, urine output increased, worsening of a pre-existing proteinuria, blood urea increased, blood creatinine increased			
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Rash in particular maculo-papular	Angioedema with fatal outcome (maybe become life-threatening, rarely severe course can cause fatal obstruction); pruritus, hyperhidrosis (sweating)	Exfoliative dermatitis, urticaria, onycholysis	Photosensitivity reaction	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Erythema multiforme, pemphigus, psoriasis aggravated, dermatitis psoriasiform, pemphigoid or lichenoid exanthema or enanthema, alopecia
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	Muscle spasms (muscle cramps), myalgia	Arthralgia			
<i>Endocrine disorders</i>					Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Blood potassium increased	Anorexia, decreased appetite			Blood sodium decreased
<i>Vascular disorders</i>	Hypotension, orthostatic blood pressure decreased (disturbed orthostatic regulation), syncope	Flushing	Vascular stenosis, hypoperfusion (exacerbation of perfusion disturbances), vasculitis		Raynaud's phenomenon

<i>General disorders and administration site conditions</i>	Chest pain, fatigue	Pyrexia (fever)	Asthenia (weakness)		
<i>Immune system disorders</i>					Anaphylactic or anaphylactoid reactions (severe anaphylactic and anaphylactoid reactions to insect venoma is increased under ACE inhibition), antinuclear antibody increased
<i>Hepatobiliary disorders</i>		Hepatic enzymes and/or bilirubin conjugated increased	Jaundice cholestatic, hepatocellular damage		Acute hepatic failure, cholestatic or cytolytic hepatitis (fatal outcome has been very exceptional)
<i>Reproductive system and breast disorders</i>		Transient erectile impotence, libido decreased			Gynaecomastia
<i>Psychiatric disorders</i>		Depressed mood, anxiety, nervousness, restlessness, sleep disorder including somnolence (drowsiness)	Confusional state		Disturbance in attention

## 14. OVERDOSE

### 14.1 Signs and Symptoms:

Overdosage may cause excessive peripheral vasodilatation (with marked hypotension, shock), bradycardia, electrolyte disturbances, and renal failure.

### 14.2 Management:

Primary detoxification by, for example, gastric lavage, administration of adsorbents, sodium sulfate; (if possible during the first 30 minutes). In the event of hypotension administration of  $\alpha_1$ -adrenergic agonists (e.g. norepinephrine, dopamine) or angiotensin II (angiotensinamide), which is usually available only in scattered research laboratories, must be considered in addition to volume and salt substitution.

## 15. PHARMACOLOGY

## 15.1 Pharmacodynamics

Ramipril is a prodrug which, after absorption from the gastrointestinal tract, is hydrolysed in the liver to form the active angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, ramiprilat which is a potent and long acting ACE inhibitor. Administration of ramipril causes an increase in plasma renin activity and a decrease in plasma concentrations of angiotensin II and aldosterone. The beneficial haemodynamic effects resulting from ACE inhibition are a consequence of the reduction in angiotensin II causing dilation of peripheral vessels and reduction in vascular resistance. There is evidence suggesting that tissue ACE particularly in the vasculature, rather than circulating ACE, is the primary factor determining the haemodynamic effects.

Angiotensin converting enzyme is identical with kininase II, one of the enzymes responsible for the degradation of bradykinin. There is evidence that ACE inhibition by ramiprilat appears to have some effects on the kallikrein-kinin-prostaglandin systems. It is assumed that effects on these systems contribute to the hypotensive and metabolic activity of ramipril.

Administration of Tritace to hypertensive patients results in reduction of both supine and standing blood pressure. The antihypertensive effects is evidence within one two hours after the drug intake; peak effect occurs 3-6 hours after the drug intake and has been shown to be maintained for at least 24 hours after usual therapeutic doses.

The AIRE study showed that in patients with clinical evidence of heart failure in whom treatment was started 3 to 10 days after an acute myocardial infarction ramipril reduced the mortality risk by 27% compared to placebo. Sub-analyses revealed further risk reductions including reduction of the risks for sudden death (by 30%) and for progression to severe/resistant heart failure (by 23%). In addition, the probability of later hospitalization due to heart failure was reduced by 26%.

In patients with non-diabetic or diabetic overt nephropathy, ramipril decreases the rate of progression of renal insufficiency and of the development of end-stage renal failure and therewith the need for dialysis or renal transplantation. In patients with non-diabetic or diabetic incipient nephropathy, ramipril reduces the albumin excretion rate.

In a placebo-controlled study, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE), with a duration of five years conducted in patients 55 years or older with an increased cardiovascular risk attributable to vascular diseases (such as manifest coronary heart disease, a history of stroke, or a history of peripheral vascular disease) or to diabetes mellitus with at least one additional risk factor (microalbuminuria, hypertension, elevated total cholesterol levels, low high-density lipoprotein cholesterol levels, smoking),

ramipril was administered adjunctive to standard therapy to 4,645 patients on a preventive basis. This study showed that ramipril reduces in a highly significant manner the incidence of myocardial infarction, stroke or cardiovascular deaths. Moreover, ramipril reduces total mortality as well as the need for revascularisations, and delays the incipience and the progression of congestive heart failure. In total population and among diabetics, ramipril diminishes the risk of development of nephropathy. Ramipril also significantly reduces the occurrence of microalbuminuria. These effects were observed both in hypertensive and in normotensive patients

## 15.2 Pharmacokinetics

Following oral administration ramipril is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract; peak plasma concentrations of ramipril are reached within one hour. Peak plasma concentrations of the active metabolite, ramiprilat, are reached within 2 – 4 hours.

Plasma concentrations of ramiprilat decline in a polyphasic manner. The effective half-life of ramiprilat after multiple once daily administration of ramipril is 13 – 17 hours for 5 – 10 mg ramipril and markedly longer for lower doses, 1.25 – 2.5 mg ramipril. This difference is related to the long terminal phase of the ramiprilat concentration time curve observed at very low plasma concentrations. This terminal phase is independent of the dose, indicating a saturable capacity of the enzyme to bind ramiprilat. Steady-state plasma concentrations of ramiprilat after once daily dosing with the usual doses of ramipril are reached by about the fourth day of treatment.

Ramipril is almost completely metabolised and the metabolites are excreted mainly via the kidneys. In addition to the bioactive metabolite, ramiprilat, other, inactive metabolites have been identified, including diketopiperazine ester, diketopiperazine acid and conjugates.

## 16. EXPIRY DATE

Do not use later than the date of expiry stated on the packaging.

## 17. STORAGE CONDITIONS

Store below 30°C

Keep medicine out of the reach of children.

## DATE OF REVISION OF THE TEXT

Ramipril CCDS version 18 (09 November 2017)

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย (ฉบับใหม่)

### ไตรเทซ (รามิพริล)

#### 1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

รามิพริล

#### 2. ส่วนประกอบของยา

ไตรเทซ 2.5 ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยตัวยาสำคัญรามิพริล 2.5 มก.

ไตรเทซ 5 ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยตัวยาสำคัญรามิพริล 5 มก.

ไตรเทซ 10 ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยตัวยาสำคัญรามิพริล 10 มก.

ส่วนประกอบอื่น: Methylhydroxypropylcellulose, pregelatinized maize starch, microcrystalline cellulose, sodium stearyl fumarate, yellow ferric oxide (ในไตรเทซ 2.5), red ferric oxide (ในไตรเทซ 5)

#### 3. ลักษณะและรูปแบบทางเภสัชกรรม

ยาเม็ด

#### 4. ข้อบ่งใช้

- โรคความดันเลือดสูง
- ภาวะหัวใจวาย (congestive heart failure)
- ลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตในผู้ป่วยภายหลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction)
- ป้องกันภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือการตายจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด และลดความจำเป็นในการทำ revascularization ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคของหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจ (ที่มีหรือไม่มีประวัติของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย) มีประวัติของโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือมีประวัติของโรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease)
- ป้องกันภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือการตายจากโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวาน
- ชะลอภาวะไตเสื่อมในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวาน (non-diabetic and diabetic overt nephropathy, overt glomerular nephropathy)
- ลดอัตราการขับ albumin ทางปัสสาวะในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวานที่มีโรคไตเสื่อมขั้นเริ่มต้น (non-diabetic and diabetic incipient nephropathy)

#### 5. ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

##### 5.1 ขนาดยา

ขนาดยาที่ใช้ขึ้นกับผลการรักษาที่ต้องการรวมทั้งการทนต่อยาของผู้ป่วย โดยทั่วไปการรักษาด้วยยาไตรเทซเป็นการรักษาแบบระยะยาว แพทย์เป็นผู้พิจารณาช่วงเวลาของการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

##### การรักษาโรคความดันเลือดสูง

แนะนำให้เริ่มต้นด้วยขนาดยา 2.5 มก. วันละครั้ง อาจปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นได้ ขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วย โดยควรปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าในช่วงระยะเวลา 2 - 3 สัปดาห์ ขนาดยา maintenance dose คือ 2.5 ถึง 5 มก. ต่อวัน และขนาดยาสูงสุด คือ 10 มก. ต่อวัน

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยมีค่า creatinine clearance ระหว่าง 50 ถึง 20 มล./นาที/1.73 ตารางเมตรของพื้นที่ผิวของร่างกาย โดยทั่วไปให้เริ่มต้นด้วยขนาดยา 1.25 มก. และขนาดยาสูงสุด คือ 5 มก. ต่อวัน หากไม่สามารถวัดค่า creatinine clearance สามารถคำนวณได้จากระดับ serum creatinine โดยใช้สูตรต่อไปนี้ (Cockcroft's equation):

$$\text{ผู้ชาย: creatinine clearance (มล./นาที)} = \frac{\text{น้ำหนักตัว (กก.)} \times (140 - \text{อายุเป็นปี})}{72 \times \text{ค่า serum creatinine (มก./เดซิลิตร)}}$$

ผู้หญิง: ใช้สมการข้างบนนี้ คูณด้วย 0.85

ในผู้ป่วยที่ภาวะขาดน้ำหรือเกลือแร่ยังมีได้แก้ไขให้สมบูรณ์ ผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันเลือดสูงอย่างรุนแรง รวมทั้งผู้ป่วยบางรายที่ภาวะความดันเลือดต่ำอาจนำไปสู่ภาวะเสี่ยง (เช่น การไหลเวียนเลือดไปสู่หลอดเลือดโคโรนารี และเลือดไปหล่อเลี้ยงสมองลดน้อยลง เนื่องจากหลอดเลือดตีบ) และในผู้สูงอายุ ในรายดังกล่าว ควรพิจารณาลดขนาดยาไตรเทซลง โดยให้ขนาดยาเริ่มต้น 1.25 มก. ต่อวัน

ในผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะอยู่ก่อนแล้ว ควรหยุดยาขับปัสสาวะอย่างน้อย 2 ถึง 3 วัน หรือนานกว่านั้น (ขึ้นอยู่กับช่วงระยะเวลาออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะนั้น) ก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยไตรเทซ หรืออย่างน้อยควรลดขนาดยาขับปัสสาวะลงก่อน โดยแพทย์จะเป็นผู้พิจารณาในแต่ละรายว่าควรหยุดยา หรือลดขนาดยาเป็นระยะเวลาสั้นเท่าใด ขนาดยาเริ่มต้นของไตรเทซโดยทั่วไป คือ 1.25 มก. ต่อวัน

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาไตรเทซอาจเพิ่มขึ้นหรือลดลง ดังนั้น การรักษาในผู้ป่วยดังกล่าวจำเป็นต้องอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด โดยขนาดยาไตรเทซสูงสุด คือ 2.5 มก. ต่อวัน

#### **การรักษาภาวะหัวใจวาย (Congestive heart failure)**

แนะนำให้เริ่มต้นด้วยขนาดยา 1.25 มก. วันละครั้ง อาจปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นได้ ขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วย โดยควรปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าในช่วงระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุด คือ 10 มก.ต่อวัน ถ้าขนาดยาต่อวันของไตรเทซเป็น 2.5 มก. หรือมากกว่า อาจให้ยาวันละครั้ง หรือแบ่งเป็น 2 ครั้ง

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตหรือไตบกพร่องและผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะอยู่ก่อนแล้ว ให้ใช้ขนาดยาและคำแนะนำเช่นเดียวกับที่ระบุไว้ในหัวข้อ "การรักษาโรคความดันเลือดสูง"



### **การรักษาหลังจากเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย**

แนะนำให้เริ่มต้นด้วยขนาดยา 5 มก. ต่อวัน แบ่งให้ครั้งละ 2.5 มก. เช้า-เย็น หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาขนาดนี้ได้ แนะนำให้เริ่มต้นด้วยขนาดยา 1.25 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 วัน แล้วจึงปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นโดยขึ้นกับผลการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย และการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า ควรใช้เวลา 1-3 วัน ระยะต่อมาควรปรับการให้ยาจากวันละ 2 ครั้ง เป็นวันละครั้งเดียว โดยขนาดยาไตรเทซสูงสุด คือ 10 มก. ต่อวัน

การรักษาผู้ป่วยซึ่งมีภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรงทันทีหลังจากเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (NYHA IV) ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ แต่แนะนำให้เริ่มต้นด้วยขนาดยาลดต่ำสุด คือ 1.25 มก. วันละครั้ง และการเพิ่มขนาดยาควรกระทำด้วยความระมัดระวัง

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่ยังมิได้แก้ไขภาวะขาดน้ำหรือเกลือแร่ให้สมบุรณ์ หรือมีความดันเลือดสูงอย่างรุนแรง รวมทั้งผู้ป่วยบางรายที่ภาวะความดันเลือดต่ำอาจนำไปสู่ความเสี่ยง (เช่น การไหลเวียนเลือดไปสู่หลอดเลือดโคโรนารี และเลือดไปเลี้ยงสมองลดน้อยลง เนื่องจากหลอดเลือดตีบ) และผู้ป่วยซึ่งใช้ยาขับปัสสาวะอยู่ก่อนแล้ว และในผู้สูงอายุ ให้ใช้ขนาดยาและคำแนะนำเช่นเดียวกับที่ระบุไว้ในหัวข้อ “การรักษาโรคความดันเลือดสูง”

### **การป้องกันภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง หรือการตายจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด**

แนะนำให้เริ่มต้นด้วยขนาดยา 2.5 มก. วันละครั้ง แล้วค่อยๆ ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น โดยขึ้นกับการทนต่อยาของผู้ป่วย ควรปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า ในช่วงระยะเวลา 1 สัปดาห์ และหลังจากนั้น 3 สัปดาห์ ควรปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าอีกครั้ง เพื่อให้ขนาดยา maintenance dose เป็น 10 มก. ต่อวัน

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่ยังมิได้แก้ไขภาวะขาดน้ำหรือเกลือแร่ให้สมบุรณ์ หรือมีความดันเลือดสูงอย่างรุนแรง และผู้ป่วยบางรายที่ภาวะความดันเลือดต่ำอาจนำไปสู่ความเสี่ยง (เช่น การไหลเวียนเลือดไปสู่หลอดเลือดโคโรนารี และเลือดไปเลี้ยงสมองลดน้อยลงเนื่องจากหลอดเลือดตีบ) รวมทั้งผู้ป่วยซึ่งใช้ยาขับปัสสาวะอยู่ก่อนแล้วและในผู้สูงอายุ ให้ใช้ขนาดยาและคำแนะนำเช่นเดียวกับที่ระบุไว้ในหัวข้อ “การรักษาโรคความดันเลือดสูง”

### **ในผู้ป่วยโรคไต**

แนะนำให้เริ่มต้นด้วยขนาดยา 1.25 มก. วันละครั้ง อาจปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นโดยขึ้นกับการทนต่อยาของผู้ป่วย ควรปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า ในช่วงระยะเวลา 2-3 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุด คือ 5 มก. ต่อวัน

ในผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะอยู่ก่อนแล้ว และในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ให้ใช้ขนาดยาและคำแนะนำเช่นเดียวกับที่ระบุไว้ในหัวข้อ “การรักษาโรคความดันเลือดสูง”

## การรักษาภาวะไตเสื่อมที่เกิดจากโรคเบาหวานและไม่ได้เกิดจากโรคเบาหวาน

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 1.25 มก. วันละครั้ง

ขึ้นอยู่กับความทนต่อยาในผู้ป่วยแต่ละราย และอาจเพิ่มขนาดยาได้จนถึงขนาดยาคงระดับที่ 5 มก.วันละครั้ง

ขนาดยาที่สูงกว่า 5 มก.วันละครั้งนั้น ยังไม่มีข้อมูลมากพอในการวิจัยทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม

## ผู้ป่วยสูงอายุ

ต้องพิจารณาลดขนาดยาเริ่มต้นลงมาเป็นวันละ 1.25 มก.

## 5.2 วิธีการบริหารยา

ควรกลืนยาทั้งเม็ด พร้อมกับดื่มน้ำปริมาณที่มากพอ (น้ำดื่มประมาณครึ่งแก้ว) ยานี้อาจสามารถรับประทานก่อนอาหาร ระหว่างอาหาร หรือหลังอาหาร

## 6. ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ไตเรื้อรัง ในกรณีต่อไปนี้

- ในผู้ป่วยที่แพ้ตัวยารามิพริล ยาในกลุ่ม ACE inhibitor อื่นๆ หรือ ส่วนประกอบอื่นในตำรับ (โปรดดูหัวข้อ “ส่วนประกอบของยา”)
- ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเกิดอาการบวม angioneurotic oedema (เสี่ยงต่อการเร่งให้เกิดอาการบวม angioneurotic oedema โปรดดูหัวข้อ “ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์”)
- ใช้ร่วมกับ sacubitril/valsartan (ดูหัวข้อ “อันตรกิริยา”) ห้ามเริ่มการใช้ไตเรื้อรังจนกว่า sacubitril/valsartan จะถูกกำจัดออกจากร่างกาย ในกรณีที่เปลี่ยนจากไตเรื้อรังเป็น sacubitril/valsartan ห้ามเริ่มการใช้ sacubitril/valsartan จนกว่าไตเรื้อรังจะถูกกำจัดออกจากร่างกาย
- การไหลเวียนเลือดในไตลดลงเนื่องจากหลอดเลือดแดงในไตตีบทั้งสองข้างหรือข้างเดียว (เสี่ยงต่อการลดลงของความดันเลือดและไตวาย)
- ในผู้ป่วยซึ่งมีความดันเลือดต่ำ หรือมีสภาวะการไหลเวียนของเลือดไม่คงที่ (เสี่ยงต่อการลดลงของความดันเลือดและไตวาย)
- ใช้ร่วมกับยาที่มีส่วนประกอบของ aliskiren ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานหรือมีภาวะไตบกพร่องระดับปานกลาง ถึงรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 60 มล./นาที)
- ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists (AIIAs) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตผิดปกติจากเบาหวาน (diabetic nephropathy)
- ระหว่างตั้งครรภ์

เนื่องจากอาจเกิดปฏิกิริยาไวต่อการแพ้แบบ anaphylactoid ที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรง จึงต้องหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors ร่วมกับการรักษาโดยให้เลือดไหลเวียนนอกร่างกายที่จะทำให้เลือดสัมผัสกับพื้นผิวที่มีประจุลบ เช่น การทำ dialysis หรือการทำ haemofiltration โดยใช้เยื่อ high-flux

membranes (เช่น polyacrylonitril membranes) และการทำ low-density lipoprotein apheresis ด้วย dextran sulfate

## 7. คำเตือน

**อาการบวมน้ำอย่างรุนแรงและรวดเร็ว (angioedema) ที่ศีรษะ คอหรือแขนขา**

ให้พิจารณาหยุดการใช้ยานี้ทันทีเมื่อพบอาการ angioedema ที่เกิดขึ้นระหว่างรักษาด้วยยากลุ่ม ACE inhibitor

พบมีรายงานการเกิด angioedema ที่ใบหน้า แขนขา ริมฝีปาก ลิ้น สายเสียงหรือกล่องเสียง ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม ACE inhibitor การรักษารีบด่วนของอาการบวมที่เป็นอันตรายถึงชีวิต คือ การให้ epinephrine ทันที (โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ) ร่วมกับเฝ้าระวังติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) และความดันเลือด ควรให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อสังเกตอาการเป็นเวลายาวนาน 12-24 ชม. และให้ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลได้เมื่ออาการทั้งหมดหายดีแล้วหรือดีขึ้นโดยสมบูรณ์

**อาการบวมน้ำ (angioedema) ที่ลำไส้**

อาการบวมน้ำที่ลำไส้พบรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม ACE inhibitor ผู้ป่วยเหล่านี้มาด้วยอาการปวดท้อง (มีหรือไม่มีคลื่นไส้หรืออาเจียน) ในบางกรณีอาจเกิดอาการบวมที่ใบหน้าด้วย อาการบวมน้ำที่ลำไส้หายไปหลังจากหยุดยากลุ่ม ACE inhibitor

ประสบการณ์การใช้ยาไตรเทซ ยังไม่มีมากพอในกรณีผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องชนิดรุนแรง (ค่า creatinine clearance น้อยกว่า 20 มล./นาที ต่อ 1.73 ม<sup>2</sup> พื้นที่ผิวกาย) และในผู้ป่วยที่ฟอกเลือด

**พบความเสี่ยงที่จะเกิด angioedema เพิ่มขึ้น เมื่อมีการใช้ร่วมกับยาอื่นที่อาจทำให้เกิด angioedema (ดูหัวข้อ “ข้อห้ามใช้” และ “อันตรกิริยา”)**

## 8. ข้อควรระวัง

ในการรักษาด้วยยาไตรเทซ ควรจะอยู่ภายใต้การดูแลควบคุมของแพทย์

### • การปิดกั้นทั้งสองทางของระบบ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

ไม่แนะนำการปิดกั้นทั้งสองทางของระบบ renin-angiotensin-aldosterone โดยการใช้ไตรเทซร่วมกับยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists (AIIAs) หรือร่วมกับ aliskiren เนื่องจากมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิด ความดันเลือดต่ำ, ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง และการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาเพียงชนิดเดียว

ห้ามใช้ไตรเทซร่วมกับ aliskiren ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานหรือมีภาวะไตบกพร่อง (creatinine clearance น้อยกว่า 60 มล./นาที) (ดูหัวข้อ “ข้อห้ามใช้” และ “อันตรกิริยา”)

ห้ามใช้ไตรเทซร่วมกับยากลุ่ม AIIAs ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตผิดปกติจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) (ดูหัวข้อ “ข้อห้ามใช้” และ “อันตรกิริยา”)

## • ผู้ป่วยที่ระบบ renin-angiotensin ถูกกระตุ้นมากกว่าปกติ

ในการรักษาผู้ป่วยที่ระบบ renin angiotensin ถูกกระตุ้นมากกว่าปกตินั้น ต้องใช้ด้วยความระวังเป็นพิเศษ (ดูหัวข้อ “ขนาดยาและวิธีการบริหารยา”) การยับยั้งเอนไซม์ ACE จะทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้เสี่ยงต่อการที่ความดันเลือดลดลงอย่างรุนแรง และหน้าที่ของไตอาจถูกทำลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อให้ยาประเภท ACE inhibitors หรือให้ยาร่วมกับยาขับปัสสาวะเป็นครั้งแรก หรือในการเพิ่มขนาดยาครั้งแรก ดังนั้น เมื่อเริ่มใช้ยาไตรเทซหรือเมื่อเริ่มให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วยครั้งแรกหรือทุกครั้งที่มีการเพิ่มขนาดยา ต้องตรวจวัดความดันเลือดอย่างใกล้ชิด จนกระทั่งสามารถวางใจได้ว่าความดันเลือดจะไม่ลดลงอย่างเฉียบพลันอีก

การกระตุ้นระบบ renin angiotensin อาจเกิดขึ้นดังต่อไปนี้

- ในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันเลือดสูงอย่างรุนแรงมาก การใช้ยาในระยะแรกต้องอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด
- ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจร่วมกับด้วย โดยเฉพาะในรายที่รุนแรงหรือผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันเลือดชนิดอื่น ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรงนั้น การใช้ยาในระยะแรกต้องอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด
- ในผู้ป่วยที่การไหลเวียนเลือดผ่านเข้า-ออกจากหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (เช่น ลิ้นหัวใจ aortic หรือ mitral valve ตีบ) การใช้ยาในระยะแรกต้องอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด
- ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดไตตีบ การใช้ยาในระยะแรกต้องอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด และอาจต้องหยุดการให้ยาร่วมกับยาขับปัสสาวะ ดูหัวข้อ “การเฝ้าระวังการทำงานของไต”
- ในผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะอยู่ก่อนแล้ว ในกรณีที่ไม่สามารถหยุดยาขับปัสสาวะหรือลดขนาดยาขับปัสสาวะได้นั้น การใช้ยาในระยะแรกต้องอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด
- ในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำหรือขาดเกลือแร่ที่กำลังเป็นอยู่หรืออาจจะเกิดขึ้น (เนื่องจากรับประทานน้ำหรือเกลือแร่ไม่เพียงพอ หรือจากการที่ท้องเสีย อาเจียน หรือเหงื่อออกมาก ซึ่งทำให้การชดเชยเกลือแร่และของเหลวในร่างกายไม่เพียงพอ)

โดยทั่วไป ควรแก้ไขภาวะขาดน้ำ (dehydration) ภาวะปริมาตรเลือดลดลง (hypovolaemia) หรือภาวะขาดเกลือแร่ก่อนที่จะเริ่มใช้ยา (อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ควรคำนึงถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะ volume overload) เมื่อแก้ไขจนอาการทางคลินิกวางใจได้แล้วจึงเริ่มรักษาด้วยไตรเทซหรือให้ยาต่อเนื่องไปได้ และใช้ขั้นตอนที่เหมาะสมพร้อมกันไปเพื่อป้องกันความดันเลือดลดต่ำมากเกินไปและหน้าที่ของไตที่อาจเลวลง ดูหัวข้อ “ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ”

## • ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง การตอบสนองต่อยาไตรเทซอาจมากขึ้นหรือลดลง นอกจากนั้น ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งรุนแรงร่วมกับมีอาการบวมหน้า และ/หรือ ascites นั้น ระบบ renin angiotensin อาจถูกกระตุ้น ดังนั้น การใช้ยาในผู้ป่วยเหล่านี้จึงต้องระวังเป็นพิเศษ (โปรดดูรายละเอียดข้างต้นและในหัวข้อ “ขนาดยาและวิธีการบริหารยา”)

### • ผู้ป่วยสูงอายุ

ในผู้ป่วยสูงอายุบางรายอาจตอบสนองมากเป็นพิเศษต่อยากลุ่ม ACE inhibitors ดังนั้น ควรตรวจประเมินหน้าที่ของไตก่อนเริ่มใช้ยา (โปรดดูหัวข้อ “ขนาดยาและวิธีการใช้ยา”)

### • ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจำเพาะต่อภาวะความดันเลือดลดต่ำมาก

ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจำเพาะต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ความดันโลหิตลดต่ำมาก (เช่น ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดโคโรนารีหรือหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมองตีบซึ่งเกี่ยวข้องกับพลศาสตร์ของเลือด) ในช่วงแรกของการเริ่มให้การรักษาคควรได้รับการดูแลทางการแพทย์เป็นพิเศษ

### • การติดตามการทำงานของไต

แนะนำให้มีการติดตามการทำงานของไตโดยเฉพาะในช่วงสัปดาห์ต้นๆ ของการรักษา

ผู้ป่วยที่ต้องการการเฝ้าระวังอย่างรอบคอบเป็นพิเศษประกอบด้วย

- ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว
- ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดของไตรวมถึงผู้ป่วยที่มีอาการของระบบหมุนเวียนเข้าไต่กับภาวะหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตตีบข้างเดียว โดยผู้ป่วยในกลุ่มหลังนี้แม้จะมี creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย แต่อาจจะบ่งบอกถึงการสูญเสียการทำงานของไตไปข้างหนึ่งได้
- ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง
- ผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไต

### • การเฝ้าระวังอิเล็กโทรไลต์

ในระหว่างการรักษาด้วยไตรเทซ ต้องมีการติดตามระดับโปแตสเซียมและโซเดียมในซีรัมอย่างสม่ำเสมอ ใน

ผู้ป่วยที่หน้าทีของไตบกพร่องจำเป็นต้องติดตามระดับโปแตสเซียมในซีรัมที่ขึ้น

### • การเฝ้าระวังทางโลหิตวิทยา

แนะนำให้มีการเฝ้าติดตามจำนวนเม็ดเลือดขาว เพื่อสามารถตรวจพบภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยเกิน (leucopenia) ที่อาจเกิดขึ้นได้ แนะนำให้มีการติดตามที่ขึ้นในระยะแรกของการรักษาและในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไต

บกพร่อง ผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับคอลลาเจนร่วมด้วย (เช่น โรค lupus erythematosus หรือโรค scleriosis) หรือผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาอื่นที่สามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะของเม็ดเลือดแดง ดูหัวข้อ “ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์”

## 9. อันตรกิริยา

### 9.1 อาหาร

อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของรามิพริลอย่างมีนัยสำคัญ

## 9.2 อันตรกิริยากับยาอื่น

### ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับรามิพริล

ห้ามใช้ยากลุ่ม ACE inhibitors ร่วมกับ sacubitril/valsartan เนื่องจาก พบความเสี่ยงที่จะเกิด angioedema เพิ่มขึ้น (ดูหัวข้อ “ข้อห้ามใช้”) ต้องหยุด sacubitril/valsartan อย่างน้อย 36 ชั่วโมง ก่อนเริ่มการรักษาด้วยไตรเทซ ต้องหยุดไตรเทซอย่างน้อย 36 ชั่วโมง ก่อนเริ่มการรักษาด้วย sacubitril/valsartan

การรักษาออก่างกายที่จะทำให้เลือดสัมผัสกับผิวที่มีประจุลบ ตัวอย่างเช่น การฟอกเลือดหรือการกรองเลือดด้วยตัวกรองชนิดรูพรุนขนาดใหญ่ (เช่น ตัวกรอง polyacrylonitril) และการกรองแยกไลโปโปรตีนชนิดที่มีความหนาแน่นต่ำด้วย dextran sulfate: มีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาแพ้อย่างรุนแรงได้ ดูหัวข้อ “ข้อห้ามใช้”

ห้ามใช้ไตรเทซร่วมกับยาที่มีส่วนประกอบของ aliskiren ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานหรือมีภาวะไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรงและไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอื่นๆ (ดูหัวข้อ “ข้อห้ามใช้” และ “ข้อควรระวัง”)

ยากลุ่ม angiotensin-II receptor antagonists (AIIRAs): ห้ามใช้ไตรเทซร่วมกับยากลุ่ม AIIRAs ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตผิดปกติจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) และไม่แนะนำให้ในผู้ป่วยโรคอื่นๆ (ดูหัวข้อ “ข้อห้ามใช้” และ “ข้อควรระวัง”)

### ยาที่ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับรามิพริล

เกลือโปแตสเซียม ยาขับปัสสาวะที่มีผลเก็บโปแตสเซียม หรือยาอื่นที่อาจเพิ่มระดับโปแตสเซียมในซีรัม: อาจทำให้ความเข้มข้นของโปแตสเซียมในซีรัมเพิ่มขึ้น ซึ่งบางครั้งเกิดอาการรุนแรง การรักษาที่ให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะที่มีผลเก็บโปแตสเซียม (เช่น spironolactone) เกลือโปแตสเซียม หรือยาอื่นที่อาจเพิ่มระดับโปแตสเซียมในซีรัม จำเป็นต้องตรวจวัดระดับโปแตสเซียมในซีรัมอย่างใกล้ชิด

### ยาที่ควรระวังในการใช้ร่วมกับรามิพริล

ยาลดความดันเลือด (เช่น ยาขับปัสสาวะ) และยาอื่นที่มีฤทธิ์ลดความดันเลือด (เช่น ยากลุ่ม nitrates, ยาต้านโรคซึมเศร้า tricyclic antidepressants ยาคุมผสม): คาดว่าจะมีผลเสริมฤทธิ์ลดความดันเลือด (เกี่ยวกับยาขับปัสสาวะดูหัวข้อ “ข้อควรระวัง” “ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์” และ “ขนาดยาและวิธีการบริหารยา”) จึงแนะนำให้มีการเฝ้าระวังซีดีเอ็มในซีรัมเป็นประจำในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะร่วมด้วย

ยาที่กระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือดที่เลียนแบบการทำงานของระบบซิมพาเทติก: ยาเหล่านี้ อาจลดฤทธิ์ในการลดความดันเลือดของไตรเทซ จึงแนะนำให้เฝ้าระวังความดันเลือดอย่างใกล้ชิดเป็นพิเศษ

Allopurinol, ยาเคมีบำบัด, ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์, procainamide, ยา cytostatics และยาอื่น ๆ ที่อาจเปลี่ยนแปลงระบบเลือด: อาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระบบเลือดมากขึ้น (ดูหัวข้อ “ข้อควรระวัง”)

**เกล็ดเลือดเทียม:** ยากลุ่ม ACE inhibitor ลดการกำจัดเกล็ดเลือดเทียม อาจทำให้ระดับของลิเทียมในซีรัมสูงขึ้น จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษของลิเทียมต่อหัวใจและประสาท ดังนั้นจึงควรตรวจวัดระดับของลิเทียม

**ยารักษาโรคเบาหวาน** (เช่น อินซูลินและอนุพันธ์ของ sulfonylurea): ยากลุ่ม ACE inhibitor อาจลดภาวะคืออินซูลิน ในผู้ป่วยบางรายอาจทำให้เกิดระดับน้ำตาลในเลือดต่ำหากได้รับการรักษาร่วมกับยารักษาโรคเบาหวาน ดังนั้นจึงแนะนำให้ติดตามระดับกลูโคสในเลือดอย่างใกล้ชิดเป็นพิเศษในระยะแรกของการให้ยาร่วมกัน

**VILDAGLIPTIN:** พบอุบัติการณ์ของการเกิด angioedema เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACE inhibitor คู่กับ Vildagliptin

**ยากลุ่ม mTOR inhibitors (เช่น temsirolimus):** พบการเพิ่มขึ้นของอัตราการเกิด angioedema ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACE inhibitor และ mTOR inhibitors (เป้าหมายของ rapamycin inhibitors ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม)

**ยากลุ่ม neprilysin (NEP) inhibitors:** พบความเสี่ยงที่จะเกิด angioedema เพิ่มขึ้น เมื่อมีการใช้ร่วมกันของยากลุ่ม ACE inhibitor และ NEP inhibitor (เช่น racecadotril) (ดู “คำเตือน”)

**ยาที่ควรคำนึงในการใช้ร่วมกับรามิพริล**

**ยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (เช่น indomethacin) และ acetylsalicylic acid:** อาจลดฤทธิ์ของไตรเทซ และอาจเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหรือระดับโปแตสเซียมในซีรัมเพิ่มขึ้น

**Heparin:** อาจเพิ่มความเข้มข้นของโปแตสเซียมในซีรัม

**แอลกอฮอล์:** รามิพริลอาจทำให้เส้นเลือดขยายตัวมากขึ้น ดังนั้นไตรเทซอาจเสริมฤทธิ์ของแอลกอฮอล์

**เกลือ:** การรับประทานอาหารเค็ม อาจมีผลลดฤทธิ์ของยาลดความดันเลือดได้

**การรักษาด้วยวิธีการจัดภูมิไว (desensitization therapy):** มีความเป็นไปได้และความรุนแรงในการเกิด แอนาฟิแล็กซิสและปฏิกิริยาการแพ้อย่างรุนแรงต่อพิษของแมลงเพิ่มขึ้นเมื่อยับยั้งเอนไซม์ ACE สันนิษฐานว่าฤทธิ์นี้อาจเกี่ยวข้องกับสารก่อภูมิแพ้อื่นๆ ด้วย

## 10. การใช้ในสตรีมีครรภ์

ห้ามใช้ยาไตรเทซในระหว่างตั้งครรภ์ ดังนั้นก่อนเริ่มให้การรักษาต้องแน่ใจว่าไม่มีภาวะตั้งครรภ์ในรายที่จำเป็นต้องรักษาด้วยยากลุ่ม ACE inhibitor และยาขับปัสสาวะ ต้องหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ มิฉะนั้น อาจเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์

หากวางแผนที่จะมีครรภ์ ต้องหยุดใช้ยากลุ่ม ACE inhibitors และเปลี่ยนการรักษาเป็นรูปแบบอื่น

หากผู้ป่วยเกิดตั้งครรรระหว่างการรักษา ให้ใช้ยาอื่นที่ไม่ใช่ยาในกลุ่ม ACE inhibitors แทนยาไตรเทซให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ เนื่องจากอาจเกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ ถึงแม้ว่าจะยังไม่ทราบแน่ชัดถึงอันตรายต่อทารกในครรภ์หากสัมผัสกับยาในช่วงสามเดือนแรกของการตั้งครรรก็ตาม

### 11. การใช้ในมารดาที่ให้นมบุตร

เนื่องจากมีข้อมูลที่ไม่เพียงพอเกี่ยวกับการใช้ ramipril ในมารดาที่เลี้ยงทารกด้วยน้ำนมตนเอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลในมารดาที่เลี้ยงทารกแรกเกิดหรือทารกคลอดก่อนกำหนด (preterm infant) ด้วยน้ำนมตนเอง ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ ramipril และควรเลือกใช้อื่นที่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยที่เป็นที่ยอมรับมากกว่าสำหรับการใช้ในมารดาที่เลี้ยงทารกด้วยน้ำนมตนเอง

### 12. ผลต่อความสามารถในการขับขีเยานพาหนะและการทำงานที่อันตรายอื่นๆ

อาการอื่นไม่พึงประสงค์บางประการ (เช่น อาการบางอย่างจากการที่ความดันเลือดลดต่ำลง เช่น รู้สึกศีรษะเบา หัวใจ เวียนศีรษะ) อาจทำให้สมาธิและการโต้ตอบเสียไป จึงควรระวังเป็นพิเศษในงานที่ต้องใช้ความสามารถดังกล่าว เช่น ในการขับขีเยานยนต์หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล

### 13. ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์

เนื่องจากไตรเทซเป็นยาลดความดันเลือด (antihypertensive) อาการไม่พึงประสงค์หลายอย่างจึงเป็นอาการที่เป็นผลมาจากปฏิกริยาลดความดันเลือดซึ่งส่งผลให้เกิด adrenergic counter-regulation หรือ organ hypoperfusion ผลข้างเคียงอื่นๆ (เช่น ผลต่อสมดุคอิเล็กโทรไลต์, ปฏิกริยา anaphylactoid หรือ ปฏิกริยาการอักเสบของ mucous membranes) เกิดเนื่องจากการยับยั้ง ACE หรือเนื่องจากผลทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่มนี้

รายงานความถี่ตาม CIOMS ดังต่อไปนี้

พบได้บ่อยมาก ( $\geq 10\%$ ); พบบ่อย ( $\geq 1, < 10\%$ ); พบได้ไม่บ่อย ( $\geq 0.1, < 1\%$ ); พบน้อย ( $\geq 0.01, < 0.1\%$ ); พบได้น้อยมาก ( $< 0.01\%$ ), ไม่ทราบรายงาน (ไม่สามารถคาดคะเนจากข้อมูลที่มีระบุได้)

	พบบ่อย	พบไม่บ่อย	พบน้อย	พบน้อยมาก	ไม่ทราบความถี่
ความผิดปกติของหัวใจ		กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด รวมถึง อาการปวดเค้นหัวใจ หรือกล้ามเนื้อหัวใจตาย, หัวใจเต้นเร็ว, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ใจสั่น, อาการบวม น้ำที่ส่วนปลาย			



ความผิดปกติ ของระบบเลือด และน้ำเหลือง		เกิดภาวะ eosinophilia	จำนวนเซลล์เม็ด เลือดขาวลดลง รวมถึงภาวะ neutropenia, หรือ ภาวะไม่มีการสร้าง เม็ดเลือดขาว granulocyte (agranulocytosis), จำนวนเซลล์เม็ด เลือดแดงลดลง, ฮีโมโกลบินลดลง, จำนวนเกล็ดเลือด ลดลง		การทำงานของไขกระดูก ล้มเหลว, ภาวะพร่องเม็ด เลือดทุกชนิด (pancytopenia), ภาวะ เลือดจางจากเม็ดเลือด แดงแตก
ความผิดปกติ ของระบบ ประสาท	ปวดหัว, เวียนศีรษะ (รู้สึกโคลงๆ ใน ศีรษะ)	บ้านหมุน, ความรู้สึก สัมผัสผิดปกติ (paraesthesia), สูญเสียการรับรู้รส (ageusia), การรับรู้รส ผิดปกติ (dysgeusia)	อาการมือสั่น (tremor), การ ควบคุมสมดุลการ เคลื่อนไหวบกพร่อง		สมองขาดเลือดได้แก่ ภาวะสมองขาดเลือด และภาวะสมองขาด เลือดชั่วคราว, การทำงานของกล้ามเนื้อ ตามคำสั่งของสมอง บกพร่อง (psychomotor skills impaired), อาการ ปวดแสบปวดร้อน, การ รับรู้กลิ่นผิดปกติ (parosmia)
ความผิดปกติ ของตา		การมองเห็นผิดปกติ รวมถึงการมองเห็น พร่ามัว	เยื่อตาอักเสบ		
ความผิดปกติ ของหูและหูชั้นใน			การได้ยินผิดปกติ, มีเสียงในหู		
ความผิดปกติ ของทางเดิน หายใจ, ช่องอก และ mediastinal	อาการไอแห้ง (ไม่มี เสมหะ), หลอดลม อักเสบ, ไซนัส อักเสบ, การหายใจ ลำบาก	หลอดลมหดเกร็ง รวมถึงการกำเริบของ โรคหืด, คัดจมูก			

<p>ความผิดปกติของทางเดินอาหาร</p>	<p>ทางเดินอาหารอักเสบ (ปฏิกิริยาการอักเสบของทางเดินอาหาร), การย่อยอาหารผิดปกติ, ความรู้สึกไม่สบายท้อง, อาการ dyspepsia, ท้องเสีย, คลื่นไส้, อาเจียน</p>	<p>ตับอ่อนอักเสบซึ่งถึงแก่ชีวิตได้ (มีรายงานการเสียชีวิตซึ่งเป็นที่เฉพาะ พบได้ไม่บ่อยในการใช้ ACE inhibitors), เอนไซม์ตับอ่อนเพิ่มขึ้น, การบวมของลำไส้เล็ก, ปวดท้องตอมนบน รวมถึงกระเพาะอาหารอักเสบ, ท้องผูก, ปากแห้ง</p>	<p>ตับอ่อนอักเสบ</p>		<p>แผลร้อนใน (ช่องปากอักเสบ)</p>
<p>ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ</p>		<p>ไตบกพร่องรวมถึงไตวายเฉียบพลัน, ปัสสาวะออกมากขึ้น, ภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะที่เป็นอยู่ก่อนแย่งลง, ยูเรียในเลือดเพิ่มขึ้น, ค่าครีอะตินินในเลือดเพิ่มขึ้น</p>			
<p>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</p>	<p>ผื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง maculopapular</p>	<p>อาการบวม ซึ่งถึงแก่ชีวิตได้ (อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต, กรณีรุนแรงซึ่งพบน้อยสามารถก่อให้เกิดการอุดตันจนถึงแก่ชีวิตได้); คัน, เหงื่อออก (hyperhidrosis)</p>	<p>Exfoliative dermatitis, ลมพิษ, เล็บหลุด</p>	<p>ผิวหนังไวต่อการแพ้แสง</p>	<p>Toxic epidermal necrolysis, กลุ่มอาการ Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, pemphigus, การกำเริบของโรคสะเก็ดเงิน, ผื่นผิวหนังอักเสบแบบ psoriasiform, ผื่น pemphigoid หรือ lichenoid exanthema หรือ enanthema, ผม ร่วง</p>
<p>ความผิดปกติ</p>	<p>กล้ามเนื้อหดเกร็ง</p>	<p>ปวดข้อ</p>			

ของกระดูกและกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	(ตะคริว), ปวดกล้ามเนื้อ				
ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ					กลุ่มอาการของการหลังฮอร์โมน antidiuretic ที่ไม่เหมาะสม (SIADH)
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	ระดับโปแตสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้น	ไม่อยากอาหาร, ความอยากอาหารลดลง			ระดับโซเดียมในเลือดลดลง
ความผิดปกติของระบบหลอดเลือด	ความดันโลหิตต่ำ, ความดันโลหิตต่ำขณะอยู่ในท่ายืน (การควบคุมความดันโลหิตในท่ายืนผิดปกติ), หมดสติ	หน้าแดง	หลอดเลือดตีบ, เลือดมาเลี้ยงน้อยกว่าปกติ (การกำเริบของความผิดปกติของการส่งเลือดไปเลี้ยงอวัยวะส่วนปลาย), หลอดเลือดอักเสบ		Raynaud's phenomenon
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะบริเวณที่ได้รับยา	เจ็บหน้าอก, เหนื่อยล้า	เป็นไข้ (pyrexia)	อ่อนแรง (asthenia)		
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน					ปฏิกิริยาการแพ้ชนิด anaphylactic และ anaphylactoid (ปฏิกิริยาการแพ้ชนิด anaphylactic และ anaphylactoid ที่รุนแรงต่อพิษแมลงเพิ่มขึ้นในระหว่างมีการใช้ยาที่ยับยั้งเอ็นไซม์ ACE), antinuclear antibody เพิ่มขึ้น
ความผิดปกติของตับและน้ำดี		เอนไซม์ตับ และ/หรือ bilirubin conjugated	ดีซ่านจากน้ำดีคั่ง, เซลล์ตับถูกทำลาย		ตับวายเฉียบพลัน, น้ำดีคั่ง หรือ ตับอักเสบจาก

		เพิ่มขึ้น			การที่เซลล์ถูกทำลาย (กรณีถึงแก่ชีวิต พบได้เฉพาะราย ไม่บ่อย)
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม		อวัยวะเพศไม่สามารถแข็งตัวได้ชั่วคราว (transient erectile impotence), ความใคร่ทางเพศลดลง			ภาวะเต้านมโตผิดปกติในผู้ชาย
ความผิดปกติทางจิตประสาท		อารมณ์ซึมเศร้า, วิตกกังวล, ประสาทอ่อน (nervousness), กระสับกระส่าย, รบกวนการนอนหลับ รวมถึง ง่วงเหงา (ง่วงซึม, ง่วงนอน)	ภาวะสับสน		เสียชีวิต

#### 14. การได้รับยาเกินขนาด

##### 14.1 อาการแสดงและอาการ

การได้รับยาเกินขนาดอาจทำให้เส้นเลือดส่วนปลายขยายตัวมากเกินไป (ทำให้เกิดความดันเลือดต่ำและช็อค) หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ สมดุลของเกลือแร่ถูกรบกวน และไตวาย

##### 14.2 การรักษาจัดการ

ควรรีบทำการล้างพิษเบื้องต้น เช่น ล้างท้อง, ให้สารดูดซับ, ให้โซเดียมซัลเฟต (หากเป็นไปได้ในช่วง 30 นาทีแรก) ในกรณีที่เกิดความดันเลือดต่ำ ต้องพิจารณาให้ยากกลุ่ม  $\alpha_1$ -adrenergic agonists (เช่น norepinephrine, dopamine) และยากกลุ่ม angiotensin II (angiotensinamide) ร่วมกับให้น้ำยาทดแทน ปริมาตรเลือดและเกลือแร่

#### 15. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

##### 15.1 คุณลักษณะทางเภสัชพลศาสตร์

Ramipril เป็น prodrug ที่หลังจากดูดซึมในทางเดินอาหารจะถูกไฮโดรไลส ภายในตับเป็นสาร active angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor ได้แก่ ramiprilat ซึ่งมีฤทธิ์ที่แรงและออกฤทธิ์นานในการยับยั้งเอนไซม์ angiotensin converting enzyme (ACE) การให้ ramipril จะทำให้ระดับของ renin activity ในพลาสมาเพิ่มขึ้น และลดระดับความเข้มข้นในพลาสมาของ angiotensin II และ aldosterone ผลที่ได้จากผลทาง haemodynamic effects จาก ACE inhibitionทำให้เกิดผลต่อเนื่องที่ทำให้ลด angiotensin II มีผลทำให้หลอดเลือดส่วนปลายขยาย รวมถึงการลด vascular มีข้อมูลสนับสนุนว่า ACE ที่จับอยู่กับหลอดเลือดเป็นปัจจัยแรกที่มีผลต่อทาง haemodynamic มากกว่า ACE ในกระแสเลือด

Angiotensin converting enzyme เป็น enzyme ที่ identical กับเอนไซม์ kininase II ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการย่อยสลาย bradykinin มีข้อมูลสนับสนุนว่า การยับยั้ง ACE โดย ramiprilat นั้นมีผลบางประการต่อระบบ kallikrein-kinin-prostaglandin systems เป็นข้อสันนิษฐานว่าผลต่อระบบดังกล่าวทำให้เกิดผลของการลดความดันและผลทางเมตาบอลิกของ ramipril

การให้ไตรเทซในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงมีผลทำให้ความดันโลหิตลดลงทั้งในภาวะนอนและยืน ความดันเลือดจะลดภายใน 1-2 ชั่วโมงภายหลังรับประทาน ผลของยาสูงสุด (peak effect) จะปรากฏใน 3-6 ชั่วโมงหลังรับประทาน และออกฤทธิ์ได้นาน 24 ชั่วโมงเมื่อได้ระดับยาในการรักษา

การศึกษาของ AIRE แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางคลินิกของภาวะหัวใจล้มเหลวที่ซึ่งเริ่มการรักษาด้วยยารามิพริลหลังจากเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน 3-10 วัน จะลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 27% เมื่อเทียบกับยาหลอก จากการวิเคราะห์ย่อยพบว่า การลดลงของความเสี่ยงนี้ประกอบด้วย การลดลงของความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตอย่างกะทันหัน (ประมาณ 30%) และต่อการลุกลามไปสู่ภาวะหัวใจล้มเหลวที่ตื้ออย่างรุนแรง (ประมาณ 23%) ยิ่งไปกว่านั้นยังมีความเป็นไปได้ที่จะชะลอการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวลดลงประมาณ 26%

ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นและเป็นโรคเบาหวานที่มีภาวะไตเสื่อม รามิพริลจะลดอัตราการลุกลามของภาวะไตทำงานบกพร่องและของการเกิดไตวายระยะสุดท้ายและความจำเป็นในการฟอกเลือดหรือการปลูกถ่ายไต ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่เป็นหรือเป็นโรคเบาหวานที่มีภาวะไตเสื่อมขั้นเริ่มต้นนั้น รามิพริลจะลดอัตราการขับแอลบูมิน

ในการศึกษาที่มีการควบคุมโดยใช้ยาหลอกซึ่งเป็นการศึกษาของ Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) โดยใช้ระยะเวลา 5 ปี ในผู้ป่วยอายุ 55 ปี ขึ้นไปที่มีความเสี่ยงต่อหัวใจร่วมหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอันเนื่องจากโรคทางหลอดเลือด (เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจที่เด่นชัด ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดส่วนปลาย) หรือโรคเบาหวานที่มีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่าง (ปัสสาวะมีแอลบูมินมากกว่าปกติเล็กน้อย ความดันเลือดสูง ระดับคอเลสเตอรอลทั้งหมดเพิ่มขึ้น ระดับคอเลสเตอรอลในไลโปโปรตีนชนิดที่มีความหนาแน่นสูงลดลง สูบบุหรี่) โดยให้ยารามิพริลเสริมการรักษาตามมาตรฐานบนพื้นฐานการป้องกันในผู้ป่วยจำนวน 4,645 คน การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ารามิพริล ลดอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างมีนัยสำคัญสูง (Highly significant) ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่ารามิพริลลดอัตราการเสียชีวิตทั้งหมดเช่นเดียวกับความจำเป็นในการมีเลือดมาเลี้ยงใหม่ และชะลอการเกิดและการลุกลามของภาวะหัวใจเลือดคั่งล้มเหลว ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดและในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน

รามิพริลจะลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไต และยังลดการเกิดภาวะปัสสาวะมีแอลบูมินมากกว่าปกติเล็กน้อยอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย ซึ่งผลเหล่านี้สังเกตพบทั้งในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันเลือดสูงและความดันปกติ

## 15.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ ramipril ด้วยวิธีรับประทาน จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วทางระบบทางเดินอาหาร ค่า peak plasma concentrations จะถึงระดับภายใน 1 ชั่วโมง ส่วนค่า peak plasma concentrations ของ ramiprilat ซึ่งเป็น active metabolite ที่ออกฤทธิ์ จะถึงระดับภายใน 2-4 ชั่วโมง

Plasma concentrations ของ ramiprilat จะลดลงไปได้หลายทาง ค่าครึ่งชีวิต (effective half-life) ของ ramiprilat หลังจากการให้ ramipril วันละครั้งหลายๆ วันจะอยู่ที่ 13 – 17 ชั่วโมง เมื่อให้ ramipril ในขนาด 5 – 10 mg และอาจจะยาวขึ้นเมื่อให้ ramipril ในขนาดต่ำ (1.25 – 2.5 mg) ความแตกต่างเหล่านี้ สัมพันธ์กับ long terminal phase ของความเข้มข้นของ ramiprilat time curve ที่พบในระดับความเข้มข้นที่ต่ำมากๆ terminal phase นี้จะไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ แต่จะขึ้นกับระดับของความสามารถในการกำจัดของ เอนไซม์ที่จะจับกับ ramiprilat ระดับของ Steady-state plasma concentrations ของ ramiprilat จะถึงที่วันที่สี่ของการรักษา หลังจากให้ ramipril วันละครั้งในขนาดปกติ

Ramipril ส่วนใหญ่จะถูก metabolised และสาร metabolites จะถูกขับออกส่วนใหญ่ทางไต ซึ่งได้แก่ bioactive metabolite คือ ramiprilat และ inactive metabolites อื่นๆ รวมทั้ง diketopiperazine ester, diketopiperazine acid และ conjugates

## 16. วันหมดอายุ

ห้ามใช้ยาภายหลังวันหมดอายุที่ระบุบนบรรจุภัณฑ์

## 17. สภาวะการเก็บยา

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

เก็บยาให้พ้นมือเด็ก

### คำเตือน:

1. ห้ามใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์
2. ยานี้อาจทำให้เกิดอาการไอได้
3. ถ้าหากมีอาการซึมลง หรือคลื่นไส้ อาเจียน ให้ปรึกษาแพทย์
4. หากใช้ยานี้แล้วเกิดอาการบวมของใบหน้า ลิ้น กล่องเสียง หรือหายใจลำบาก ให้หยุดยาและรีบปรึกษาแพทย์ทันที
5. ยานี้อาจทำให้เกิดภาวะไตวายได้ ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง
6. ยานี้อาจทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับโปแตสเซียม หรือยาขับปัสสาวะชนิดรักษาระดับโปแตสเซียม (potassium sparing diuretics)

### วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

Ramipril CCDS version 18 (09 พฤศจิกายน 2560)