

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ramipril Actavis 1,25 mg tabletter
Ramipril Actavis 2,5 mg tabletter
Ramipril Actavis 5 mg tabletter
Ramipril Actavis 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg eller 10 mg ramipril.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 1,25 mg tablett inneholder 76 mg laktose (som laktosemonohydrat)

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 2,5 mg tablett inneholder 150 mg laktose (som laktosemonohydrat)

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 5 mg tablett inneholder 92 mg laktose (som laktosemonohydrat)

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 10 mg tablett inneholder 184 mg laktose (som laktosemonohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Ramipril Actavis 1,25 mg tabletter er hvite til off-white, kapselformede, udrasjerte flate tabletter, 8,0 x 4,0 mm.

Ramipril Actavis 2,5 mg tabletter er gule, kapselformede, udrasjerte, flate tabletter, 10,0 x 5,0 mm, med delestrek på den ene siden og på kantene, merket R2. Tabletten kan deles i to like doser.

Ramipril Actavis 5 mg tabletter er rosa, kapselformede, udrasjerte, flate tabletter, 8,8 x 4,4 mm, med delestrek på den ene siden og på kantene, merket R3. Tabletten kan deles i to like doser.

Ramipril Actavis 10 mg tabletter er hvite til off-white, kapselformede, udrasjerte, flate tabletter, 11,0 x 5,5 mm, med delestrek på den ene siden og på kantene, merket R4. Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av hypertensjon.
- Reduksjon av kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos høyrisikopasienter med:
 - Manifest aterotrombotisk kardiovaskulær sykdom (tidligere diagnostisert koronar hjertesykdom eller slag, eller perifer vaskulær sykdom) eller
 - Diabetes med tillegg av minst en kardiovaskulær risikofaktor (se pkt. 5.1).
- Behandling av nyresykdom:

- Begynnende glomerulær diabetisk nefropati definert ved tilstedeværelse av mikroalbuminuri,
 - Manifest glomerulær diabetisk nefropati definert ved tilstedeværelse av makroproteinuri hos pasienter med minst én kardiovaskulær risikofaktor (se pkt. 5.1),
 - Manifest glomerulær ikke-diabetisk nefropati definert ved tilstedeværelse av makroproteinuri > 3 g/ dag (se pkt. 5.1).
- Behandling av symptomatisk hjertesvikt.
 - Sekundærprofylakse etter akutt hjerteinfarkt: reduksjon av mortalitet under den akutte fasen av hjerteinfarkt hos pasienter med kliniske symptomer på hjertesvikt med oppstart >48 timer etter akutt hjerteinfarkt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Diuretikabehandlede pasienter

Hypotensjon kan oppstå etter behandlingsstart med Ramipril Actavis. Dette er mer sannsynlig hos pasienter som samtidig behandles med diuretika. Forsiktighet må derfor utvises da disse pasientene kan ha væskemangel eller være saltfattige.

Om mulig skal diuretika seponeres 2 til 3 dager før oppstart av Ramipril Actavis (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med hypertensjon hvor diuretika ikke seponeres, bør behandlingen starte med en dose på 1,25 mg ramipril. Nyrefunksjon og serumkalium skal kontrolleres. Den påfølgende dosen av Ramipril Actavis bør tilpasses blodtrykksmål.

Hypertensjon

Dosen bestemmes individuelt som følge av pasientprofil (se pkt. 4.4) og blodtrykkskontroll.

Ramipril Actavis kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med andre typer antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Startdose

Det anbefales at behandling med Ramipril Actavis startes med 2,5 mg daglig for så å øke dosen gradvis.

Pasienter med et sterkt aktivert renin-angiotensin-aldosteronsystem kan oppleve et for høyt blodtrykksfall av første dose. En startdose på 1,25 mg anbefales hos slike pasienter, og oppstart bør skje under medisinsk overvåkning (se pkt. 4.4).

Titring og vedlikeholdsdose

Dosen kan doubles ved intervaller på to til fire uker inntil man når ønsket blodtrykk; maksimal dose av Ramipril Actavis må ikke overstige 10 mg daglig. Dosen gis vanligvis en gang daglig.

Kardiovaskulær forebygging

Startdose

Anbefalt startdose av Ramipril Actavis er 2,5 mg gitt en gang daglig.

Titring og vedlikeholdsdose

Dosen økes gradvis avhengig av hvor godt pasienten tolererer ramipril. Det er anbefalt å doble dosen etter en til to ukers behandling og - etter to til tre uker – å øke den opp til ønsket dose på 10 mg Ramipril Actavis gitt en gang daglig.

Se også over for dosering av diuretikabehandlede pasienter.

Behandling av nyresykdom

Hos pasienter med diabetes og mikroalbuminuri:

Startdose

Anbefalt startdose er 1,25 mg Ramipril Actavis en gang daglig.

Titring og vedlikeholdsdose

Dosen økes avhengig av hvor godt pasienten tolererer ramipril. Dobling av dosen til 2,5 mg etter to uker og så til 5 mg etter ytterligere to uker er anbefalt.

Hos pasienter med diabetes og minst en kardiovaskulær risikofaktor

Startdose

Anbefalt startdose er 2,5 mg Ramipril Actavis en gang daglig.

Titring og vedlikeholdsdose

Dosen økes avhengig av hvor godt pasienten tolererer ramipril. Dobling av dosen til 5 mg RAMIPRIL ACTAVIS etter en til to uker og så til 10 mg etter ytterligere to til tre uker, er anbefalt. Måldosen er 10 mg en gang daglig.

Hos pasienter med ikke-diabetisk nefropati definert ved makroproteinuri ≥ 3 g/dag

Startdose

Anbefalt startdose er 1,25 med Ramipril Actavis en gang daglig.

Titring og vedlikeholdsdose

Dosen økes avhengig av hvor godt pasienten tolererer ramipril. Dobling av dosen til 2.5 mg etter to uker og så til 5 mg etter ytterligere to uker, er anbefalt.

Symptomatisk hjertesvikt

Startdose

Hos pasienter stabilisert på diuretika er anbefalt startdose 1,25 mg daglig.

Titring og vedlikeholdsdose

Ramipril Actavis titreres ved dobling av dosen hver en til to uker opp til høyst 10 mg daglig. Det anbefales å gi dosen i to daglige administrasjoner.

Sekundærprofylakse etter akutt myokardinfarkt og med hjertesvikt

Startdose

48 timer etter et hjerteinfarkt hos en klinisk og hemodynamisk stabil pasient er startdosen 2,5 mg to ganger daglig i tre dager. Hvis startdosen på 2,5 mg ikke tolereres gis 1,25 mg to ganger daglig i to dager før økning til 2,5 mg og 5 mg to ganger daglig. Hvis dosen ikke kan økes til 2,5 mg to ganger daglig skal behandlingen avsluttes.

Se også over for dosering hos diuretikabehandlede pasienter.

Titring og vedlikeholdsdose

Daglig dose økes opp til vedlikeholdsdosen på 5 mg to ganger daglig ved dobling av dosen ved intervaller på en til tre dager. Vedlikeholdsdosen gis om mulig som to daglige administrasjoner. Om vedlikeholdsdosen ikke kan økes til 2.5 mg to ganger daglig skal behandlingen avsluttes. Tilstrekkelig erfaring mangler fortsatt ved behandling av pasienter med alvorlig (NYHA IV) hjertesvikt umiddelbart etter myokardinfarkt. Om det beslutes å behandle disse pasientene, er det anbefalt at behandling startes med 1,25 mg en gang daglig samtidig som særlig forsiktighet utvises ved doseøkning.

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Daglig dose hos pasienter med nyresvikt skal bestemmes på grunnlag av kreatininclearance (se pkt. 5.2):

- hvis kreatininclearance er ≥ 60 ml/min er det ikke nødvendig å justere startdosen (2,5 mg/dag); høyeste daglige dose er 10 mg;
- hvis kreatininclearance er mellom 30-60 ml/min er det ikke nødvendig å justere startdosen (2,5 mg/dag); høyeste dose er 5 mg;
- hvis kreatininclearance er mellom 10-30 ml/min, er startdosen 1,25 mg og høyeste dose er 5 mg;
- i hypertensive hemodialysepasienter: ramipril dialyseres noe; startdosen er 1,25 mg/dag og høyeste dose er 5 mg; legemiddelet gis noen timer etter hemodialysebehandlingen.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2)

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon skal behandlingen med Ramipril Actavis kun startes opp under tett medisinsk overvåkning og høyeste daglig dose er 2,5 mg Ramipril Actavis.

Eldre

Startdosene bør være lavere og påfølgende dosetitrering bør skje mer gradvis på grunn av større sannsynlighet for bivirkninger, spesielt hos svært gamle og svake pasienter. En lavere startdose på 1,25 mg skal vurderes.

Barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av ramipril hos barn har ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data for ramipril er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1, 5.2 og 5.3, men ingen spesifikk doseanbefaling kan gis.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Det er anbefalt at Ramipril Actavis tas daglig til samme tid.

Ramipril Actavis kan tas før, sammen med eller etter måltider, da matinntak ikke påvirker biotilgjengeligheten (se pkt. 5.2).

Ramipril Actavis skal svelges med væske.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller en annen ACE-(Angiotensin Converting enzyme) hemmer
- Angioødem i anamnesen (arvelig, idiopatisk eller forårsaket av ACE-hemmere eller angiotensin-II antagonister)
- Ekstrakorporal behandling med kontakt mellom blod og negativt ladde overflater (se pkt 4.5)
- Signifikant bilateral nyrearteriestenose i den ene fungerende nyren
- Andre eller tredje trimester i graviditeten (se pkt 4.4 og 4.6)
- Ramipril må ikke brukes av pasienter med hypotensive eller hemodynamisk ustabile tilstander.

- Samtidig bruk av Ramipril Actavis og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Samtidig bruk med sakubitril/valsartan. Ramipril skal ikke påbegynnes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen av sakubitril/valsartan (se også pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielle populasjoner

Graviditet

Behandling med ACE-hemmere som ramipril eller angiotensin II-antagonister (AIIRAs) bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere/AIIRAs anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Ved påvist graviditet bør behandling med ACE-hemmere/AIIRAs avsluttes umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, annen behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pasienter med særlig risiko for hypotensjon

- *Pasienter med sterkt aktivert renin-angiotensin-aldosteronsystem*
Pasienter med sterkt aktivert renin-angiotensin-aldosteronsystem risikerer et akutt og alvorlig blodtrykksfall og redusert nyrefunksjon pga. ACE-hemming, særlig når en ACE-hemmer eller et samtidig diuretikum gis for første gang eller ved første doseøkning. Signifikant aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystem kan forventes og medisinsk overvåkning, inkl. blodtryksmåling er nødvendig, f.eks. hos:
 - pasienter med alvorlig hypertensjon
 - pasienter med dekompensert hjertesvikt med stuvning
 - pasienter med hemodynamisk relevant hindring av venstre ventrikkels ”inflow” eller ”outflow” (f.eks., stenose av aorta eller mitralklaffen)
 - pasienter med unilateral renal arteriellenose som har en annen fungerende nyre
 - pasienter som har væske- eller saltmangel, eller hvor slik tilstand kan utvikles (inkl. pasienter som behandles med diuretika)
 - pasienter med levercirrhose og/eller ascites
 - pasienter som gjennomgår større kirurgiske inngrep eller under anestesi med legemidler som kan gi hypotensjon.
 Vanligvis anbefales det å korrigere dehydrering, væske- eller saltmangel før oppstart av behandling (hos pasienter med hjertesvikt, derimot, skal slike tiltak nøye vurderes opp mot risiko for væskeoverskudd).
- *Forbigående eller vedvarende hjertesvikt etter myokardinfarkt*
- *Pasienter som har risiko for hjerte- eller hjerneiskemi ved akutt hypotensjon*
Den første fasen av behandlingen krever spesiell medisinsk overvåkning.

Eldre

Se pkt. 4.2.

Kirurgi

Det anbefales at behandling med ACE-hemmere som ramipril om mulig seponeres en dag før operasjonen.

Kontroll av nyrefunksjon

Nyrefunksjonen bør vurderes før og under behandling og dosen justeres, spesielt i de første behandlingsukene. Særlig nøye overvåkning er påkrevd hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Det er en risiko for nedsatt nyrefunksjon, særlig hos pasienter med kongestiv hjertesvikt eller etter nyretransplantasjon.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt).

Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Overfølsomhet/angioødem

Angioødem er blitt rapportert hos pasienter behandlet med ACE-hemmere inklusive ramipril (se pkt. 4.8).

Ved angioødem skal Ramipril Actavis seponeres. Akuttbehandling skal iverksettes umiddelbart. Pasienten skal holdes under nøye observasjon i minst 12 til 24 timer og utskrives etter at symptomene har gått fullstendig tilbake. Intestinal angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med ACE-hemmere inkludert Ramipril Actavis (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde abdominalsmerter (med eller uten kvalme og oppkast).

Samtidig bruk av ACE-hemmere med sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem. Behandling med sakubitril/valsartan skal ikke påbegynnes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen av ramipril. Behandling med ramipril skal ikke påbegynnes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen av sakubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av ACE-hemmere med racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til økt risiko for angioødem (f.eks. hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) (se pkt. 4.5). Forsiktighet bør utvises når racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin påbegynnes hos en pasient som allerede bruker en ACE-hemmer.

Anafylaktiske reaksjoner under desensitivisering

Sannsynlighet for, og alvorlighet av, anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner til insektsgift eller andre allergener øker under ACE-hemming. En midlertidig seponering av Ramipril Actavis bør vurderes før desensitivisering.

Overvåking av elektrolytter: Serumkalium

Hyperkalemi er observert hos noen pasienter behandlet med ACE-hemmere inklusive Ramipril Actavis. Pasienter som har risiko for å utvikle hyperkalemi inkluderer dem med nedsatt nyrefunksjon, alder (>70 år), ukontrollert diabetes mellitus eller forhold som dehydrering, akutt hjertedekompensasjon og metabolsk acidose.

ACE-hemmere kan forårsake hyperkalemi fordi de hemmer frigjøring av aldosteron. Effekten er vanligvis ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Imidlertid kan hyperkalemi oppstå hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller hos pasienter som bruker kaliumtilskudd (inkludert salterstatninger), kaliumsparende diuretika eller andre virkestoffer som øker serumkalium (f.eks. heparin, trimetoprim eller co-trimoksazol, også kjent som trimetoprim/sulfametoksazol) og spesielt aldosteronantagonister eller angiotensinreseptorantagonister. Kaliumsparende diuretika og angiotensinreseptorantagonister bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker ACE-hemmere, og serumkalium og nyrefunksjon bør monitoreres (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med legemidlene nevnt over er vurdert hensiktsmessig, anbefales regelmessig måling av serumkalium (se pkt. 4.5).

Overvåking av elektrolytter: Hyponatremi

En uhensiktsmessig utskillelse av anti-diuretisk hormon («Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone» «SIADH») med påfølgende hyponatremi er observert hos noen pasienter behandlet med

ramipril. Regelmessig måling av natriumnivåer i serum anbefales hos eldre og andre pasienter med risiko for hyponatremi.

Nøytropeni/agranulocytose

Nøytropeni/agranulocytose samt trombocytopeni og anemi er sett i sjeldne tilfeller.

Benmargssuppresjon er også rapportert. Det anbefales å måle hvite blodceller for å oppdage mulig leukopeni. Mer hyppig måling er anbefalt i oppstartsfasen av behandlingen og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, ved samtidig kollagensykdom (f.eks. lupus erythematosus eller skleroderma), og hos dem som behandles med andre legemidler som kan forårsake forandringer i blodbildet (se pkt. 4.5 og 4.8).

Etniske forskjeller

ACE-hemmere forårsaker oftere angioødem hos pasienter av afrikansk opprinnelse enn i andre pasientgrupper. Som med andre ACE-hemmere, kan ramipril være mindre effektiv som antihypertensivum hos pasienter av afrikansk opprinnelse enn hos andre pasientgrupper, mulig på grunn av høyere prevalens av lav-renin status i den hypertensive populasjonen av afrikansk opprinnelse.

Hoste

Hoste er rapportert ved bruk av ACE-hemmere. Det karakteristiske er at hosten ikke er produktiv, vedvarende og løser seg opp etter seponering. Hoste som er ACE-hemmerindusert bør brukes som differensialdiagnose for hoste.

Hjelpestoff(er):

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindiserte kombinasjoner

Sakubitril/valsartan

Samtidig bruk av ACE-hemmere og sakubitril/valsartan er kontraindisert da dette øker risikoen for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4). Behandling med ramipril skal ikke påbegynnes før 36 timer etter siste dose med sakubitril/valsartan. Behandling med sakubitril/valsartan skal ikke påbegynnes før 36 timer etter den siste dosen med ramipril.

Ekstrakorporal behandling som medfører kontakt mellom blod og negativt ladet overflate som dialyse eller hemofiltrasjon med visse høyfluks membraner (f.eks. polyakrylonitrilmembraner) og LDL-aferease med dekstransulfat kan gi risiko for alvorlige anafylaktoide reaksjoner (se pkt. 4.3). Om slik behandling er nødvendig bør man bruke en annen type dialysemembran eller en annen klasse antihypertensiva.

Legemidler som øker risikoen for angioødem

Samtidig bruk av ACE-hemmere med racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til en økt risiko for angioødem. Vis forsiktighet ved oppstart av behandling (se pkt. 4.4).

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet

med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Forsiktighetsregler ved bruk

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium

Til tross for at serumkalium vanligvis forblir innenfor normalområdet, kan hyperkalemi oppstå hos noen pasienter behandlet med dette legemidlet. Kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller salterstatninger med kalium kan føre til signifikante økninger i serumkalium. Det bør også utvises forsiktighet når dette legemidlet administreres samtidig med andre midler som øker serumkalium, som trimetoprim og co-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), da trimetoprim er kjent for å virke som et kaliumsparende diuretikum som amilorid. Derfor er kombinasjonen av dette legemidlet med de ovennevnte legemidlene ikke anbefalt. Dersom samtidig bruk er indisert, bør de brukes med forsiktighet og med hyppig monitorering av serumkalium.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan oppstå ved samtidig bruk av ACE-hemmere og ciklosporin. Monitorering av serumkalium er anbefalt.

Heparin

Hyperkalemi kan oppstå ved samtidig bruk av ACE-hemmere og heparin. Monitorering av serumkalium er anbefalt.

Tacrolimus

Hyperkalemi kan oppstå; og nøye kontroll av serumkalium er derfor nødvendig.

Antihypertensive legemidler (f.eks. diuretika) og andre stoffer som kan senke blodtrykket (f.eks. nitrater, trisykliske antidepressiva, anestetika, akutt alkoholinntak, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Økt risiko for hypotensjon må forventes (se pkt. 4.2 for diuretika).

Karkontraherende sympatomimetika og andre legemidler (f.eks. isoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin) som kan redusere den antihypertensive virkningen av ramipril: Blodtrykkskontroll er anbefalt.

Allopurinol, immunsuppressive legemidler, kortikosteroider, prokainamid, cytostatika og andre legemidler som kan forandre antallet blodceller: Økt sannsynlighet for hematologiske reaksjoner (se pkt. 4.4).

Litiumsalter: Utskillelse av litium kan reduseres av ACE-hemmere og derfor kan toksisitet av litium øke. Litiumnivå må monitoreres.

Legemidler ved diabetes, inkl. insulin: Hypoglykemiske reaksjoner kan oppstå. Kontroll av blodglukose anbefales.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler og acetylsalisylsyre: Nedsatt antihypertensiv effekt av Ramipril Actavis kan forventes. Videre kan samtidig behandling av ACE-hemmere og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjon og til økt kalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med Ramipril Actavis er ikke anbefalt under svangerskapets første trimester (se pkt. 4.4) og er kontraindisert under svangerskapets andre og tredje trimester (se pkt. 4.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere under svangerskapets første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Ved bekreftet graviditet bør behandling med ACE-hemmere avsluttes umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at bruk av ACE-hemmere/angiotensin II-antagonister (AIIRAs) under andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnios, redusert beindannelse i hodeskallen) og toksisitet hos den nyfødte (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se også pkt. 5.3). Det er anbefalt med ultralydundersøkelse av nyrene og hodeskallen dersom ACE-hemmere er blitt brukt under svangerskapets andre og tredje trimester. Nyfødte skal observeres nøye for hypotensjon, oliguri og hyperkalemi hvis moren har brukt ACE-hemmere under svangerskapet (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Ettersom informasjon vedrørende bruk av ramipril ved amming er utilstrekkelig (se pkt. 5.2) er Ramipril Actavis ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med en bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Noen av bivirkningene (f.eks. symptomer på blodtrykksfall som svimmelhet) kan svekke pasientens konsentrasjon- og reaksjonsevner og derfor utgjøre en risiko i situasjoner hvor disse egenskapene er særdeles viktige (f.eks. ved bilkjøring eller bruk av maskiner).

Dette kan skje spesielt ved behandlingsstart eller ved overgang fra andre legemidler. Etter første dose eller påfølgende doseøkninger bør man ikke kjøre bil eller bruke maskiner på flere timer.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsprofilen til ramipril inkluderer vedvarende tørrhoste og reaksjoner på grunn av hypotensjon. Alvorlige bivirkninger inkluderer angioødem, hyperkalemi, nedsatt nyre- og leverfunksjon, pankreatitt, alvorlige hudreaksjoner og nøytropeni/agranulocytose.

Tabell med bivirkninger

Bivirkningsfrekvensen defineres i henhold til følgende inndeling:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<u>Hjerte-sykdommer</u>		Myokard-iskemi inkludert angina pectoris eller hjerteinfarkt, takykardi, arytmi, hjertebank og perifert ødem			
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske</u>		Eosinofili	Redusert antall hvite blodceller (inkludert		Beinmarg-svikt, pancytopeni, hemolytisk

<u>organer</u>			nøytropeni eller agranulocytose), antall røde blodceller, hemoglobin, antall blodplater.		anemi
<u>Endokrine sykdommer</u>					Uhensiktsmessig høy sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Hodepine, svimmelhet	Vertigo, parestesi, ageusia, dysgeusi,	Tremor, balanseforstyrrelse		Cerebral iskemi inkludert iskemisk slag og transitoriske iskemiske anfall, svekkede psyko-motoriske evner, brennende følelse, endret luktesans
<u>Øyesykdommer</u>		Synsforstyrrelser inkludert tåkesyn	Konjunktivitt		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>			Svekket hørsel, tinnitus		
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>	Ikke-produktiv kilende hoste, bronkitt, sinusitt, dyspné	Bronkospasme inkludert forverret astma, tett nese			
<u>Gastro-intestinale sykdommer</u>	Gastrointestinal inflammasjon, forstyrrelser i fordøyelsen, abdominal ubehag dyspepsi, diaré, kvalme, oppkast	Pankreatitt (fatale tilfeller er blitt rapportert i uvanlige tilfeller med ACE-hemmere), forhøyet nivå av pankrease-enzymmer, angioødem i tynntarm, smerter i øvre buk, inkludert gastritt. Forstoppelse, munntørrehet	Glossitt		Aftøs stomatitt
<u>Sykdommer i nyre og</u>		Nedsatt nyrefunksjon,			

<u>urinveier</u>		inkludert akutt nyresvikt. Økt urinmengde, forverring av allerede eksisterende proteinuri, økning av serumurea, økning av serumkreatinin			
<u>Hud- og underhuds-sykdommer</u>	Utslett, særlig makulopapulær	Angioødem; i svært sjeldne tilfeller kan luftveis-obstruksjonen som skyldes angioødem ha et fatalt utfall. Kløe, hyperhidrose	Eksfoliativ dermatitt, urtikaria, onykolyse	Fotosensitivitet sreaksjon	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, pemfigus, forverret psoriasis, psoriasis-lignende dermatitt, pemfigoid eller lichenoid eksantem eller enantem, alopeci
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>	Muskel-spasmer, myalgi	Artralgi			
<u>Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer</u>	Økning av serumkalium	Anoreksi, nedsatt appetitt,			Redusert serumnatrium
<u>Karsykdommer</u>	Hypotensjon, ortostatisk blodtrykksfall, synkope	Rødme	Vaskulær stenose, hypoperfusjon, vaskulitt		Raynauds fenomen
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjon sstedet</u>	Brystsmerter, utmattelse	Feber	Asteni		
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>					Anafylaktiske eller anafylaktoide reaksjoner, forhøyet antinukleær antistoff
<u>Sykdommer i lever og</u>		Økt nivå av leverenzym	Kolestatisk ikterus,		Akutt leversvikt,

<u>galleveier</u>		og/eller konjugert bilirubin	hepatocellulær skade		kolestatisk eller cytolytisk hepatitt (unntaksvis fatalt)
<u>Lidelser i kjønnsorganer og bryst- sykdommer</u>		Forbigående erekttil impotens, nedsatt libido			Gynekomasti
<u>Psykiatriske lidelser</u>		Nedstemthet, angst, nervøsitet, rastløshet. Søvn- forstyrrelse, inkludert somnia	Forvirring		Endret oppmerksom- het

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til ramipril ble undersøkt hos 325 barn og unge i alderen 2-16 år i 2 kliniske studier. Arten og alvorlighetsgraden av bivirkninger er lignende som de hos voksne, imidlertid er frekvensen av følgende høyere hos barn:

- Takykardi, tett nese og rhinitt, ”vanlig” (dvs. $\geq 1/100$ til $< 1/10$) i pediatrisk populasjon, og ”mindre vanlig” (dvs. $\geq 1/1000$ til $< 1/100$) hos voksne.
- Konjunktivitt ”vanlig” (dvs. $\geq 1/100$ til $< 1/10$) i pediatrisk populasjon, og ”sjelden” (dvs. $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) hos voksne.
- Tremor og urtikaria ”mindre vanlig” (dvs. $\geq 1/1000$ til $< 1/100$) i pediatrisk populasjon, og ”sjelden” (dvs. $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) hos voksne.

Den totale sikkerhetsprofilen for ramipril hos pediatriske pasienter skiller seg ikke vesentlig fra sikkerhetsprofilen hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer ved overdose av ACE-hemmere kan være kraftig perifer vasodilatasjon (med tydelig hypotensjon, sjokk), bradykardi, elektrolyttforstyrrelser og nyresvikt.

Håndtering

Pasienten bør overvåkes nøye og behandlingen skal være både symptomatisk og understøttende. Det anbefales blant annet primær detoksifisering (mageskylling, tilførsel av adsorbenter) og tiltak for å gjenopprette hemodynamisk stabilitet, inkludert administrasjon av alfa₁-adrenerg agonist eller angiotensin II (angiotensinamid). Ramiprilat, som er den aktive metabolitten av ramipril dialyseres i liten grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ACE-hemmere, usammensatte; ATC kode C09A A05

Virkningsmekanisme

Ramiprilat, den aktive metabolitten av ramipril (prodrug) hemmer enzymet dipeptidylkarboksypeptidase I (angiotensin-converting enzyme; kinase II). I plasma og vev katalyserer dette enzymet omdannelsen av angiotensin I til den aktive vasokonstriktorsubstansen angiotensin II samt nedbrytningen av den aktive vasodilatoren bradykinin. Minsket dannelse av angiotensin II og hemmet nedbrytning av bradykinin fører til vasodilatasjon. Da angiotensin II også stimulerer frisettingen av aldosteron, fører ramiprilat til en minskning av aldosteronsekresjonen. Gjennomsnittlig respons på ACE-hemmere ved monoterapi var lavere hos hypertensive pasienter av afrikansk opprinnelse (afro-karibiske, vanligvis en populasjon med lave renin-nivåer) enn andre hypertensive pasientgrupper.

Farmakodynamiske egenskaper

Blodtrykkssenkende egenskaper

Administrasjon av ramipril gir en markant minskning av den perifere arterielle motstanden. Vanligvis forekommer ingen større forandringer i den renale plasmastrømmen eller i glomerulær filtrasjonshastighet. Administrasjon av ramipril til pasienter med hypertensjon fører til en senkning av blodtrykket i liggende og stående stilling uten en kompensatorisk økning av hjerterefrekvensen.

Hos de fleste pasienter inntreffer den antihypertensive effekten av en engangsdose 1-2 timer etter peroral administrasjon. Maksimal effekt av en engangsdose oppnås vanligvis 3-6 timer etter peroral administrasjon. Den antihypertensive effekten av en engangsdose varer vanligvis 24 timer.

Maksimal antihypertensiv effekt ved fortsatt behandling med ramipril inntreffer vanligvis etter 3-4 uker. Det er vist at den antihypertensive effekten opprettholdes ved langtidsterapi som har pågått i 2 år. Brå seponering gir ikke en rask og voldsom rebound blodtrykksøkning.

Hjertesvikt

I tillegg til konvensjonell behandling med diuretika og evt. tillegg av hjerteglykosider har ramipril vist å være effektiv hos pasienter i NYHA-klassifikasjon gruppe II-IV. Legemiddelet har en positiv effekt på hjertets hemodynamikk (reduisert trykk ved fylling av venstre og høyre kammer, redusert total perifer vaskulær motstand, økt effekt og forbedret hjerteindeks). Neuroendokrin aktivitet er også redusert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kardiovaskulær forebygging/nefroproteksjon

I en preventiv placebokontrollert studie (HOPE-studien) ble ramipril gitt i tillegg til standardbehandling til 9 200 pasienter. Pasienter med økt kardiovaskulær risiko som en følge av enten aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (som diagnostisert koronar hjertesykdom, hjerneslag eller perifer vaskulær sykdom) eller diabetes mellitus med minst en risikofaktor i tillegg (dokumentert mikroalbuminuri, hypertensjon, økt nivå av totalkolesterol, lav high-density lipoprotein kolesterolnivå, røyking) var inkludert i studien.

Studien viste at ramipril statistisk signifikant reduserer tilfeller av hjerteinfarkt, død som følge av kardiovaskulær sykdom eller hjerneslag, alene eller kombinert (primære kombinerte hendelser).

HOPE-studien: Hovedresultater

	Ramipril	Placebo	relativ risiko (95% konfidensintervall)	p-verdi
	%	%		
Alle pasienter	n=4645	N=4652		
Primære kombinerte hendelser	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Myokardinfarkt</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Kardiovaskulær død</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Hjerneslag</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Sekundære endepunkt				
<i>Død, uavhengig av årsak</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Behov for revaskularisering</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Sykehusinnleggelse pga ustabil angina</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	Ikke signifikant
<i>Sykehusinnleggelse pga hjertesvikt</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Komplikasjoner relatert til diabetes</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

MICRO-HOPE-studien var en forhåndsdefinert understudie av HOPE som undersøkte effekten av 10 mg ramipril i tillegg til eksisterende behandling versus placebo hos 3 577 pasienter ≥ 55 år (ingen øvre aldersgrense), hvor en majoritet hadde type 2 diabetes (i tillegg til minst en annen KV risikofaktor), normotensive eller hypertensive. Primæranalysen viste at 117 (6,5 %) av de som ble behandlet med ramipril og 149 (8,4 %) på placebo utviklet tydelig nefropati, noe som tilsvarer RRR på 24%; 95% KI [3-40], $p=0,027$.

REIN-studien var en dobbelt-blind, randomisert, placebokontrollert, multisenterstudie i parallelle grupper som undersøkte effekt av ramipril på hastighet av reduksjon av den glomerulære filtrasjonsraten (GFR) hos 352 normotensive eller hypertensive pasienter (18-70 år) som hadde mild (i.e. gjennomsnittlig proteinutskillelse i urin >1 og $< 3\text{g}/24$ timer) eller alvorlig proteinuri ($\geq 3\text{g}/24$ timer) grunnet kronisk ikke-diabetisk nefropati. Begge subpopulasjoner ble prospektivt stratifisert.

Hovedanalysen av pasienter med den mest alvorlige proteinurien (oppdelingen av gruppene ble avsluttet før tiden pga behandlingsfordelen med ramipril) viste at gjennomsnittshastigheten av GFR-nedgangen per måned var lavere med ramipril enn med placebo; -0,54 (0,66) vs., -0,88 (1,03) ml/min/måned, $p = 0,038$. Forskjellen mellom gruppene var derfor 0,34 [0,03-0,65] per måned, og rundt 4 ml/min/år; 23,1 % av pasientene i ramiprilgruppen nådde det kombinerte sekundære endepunktet av dobling av baseline kreatininkonsentrasjon i serum og/eller siste stadium av nyresykdom (ESRD) (behov for dialyse eller nyretransplantasjon) vs. 45,5 % i placebogruppen ($p = 0,02$).

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Sekundærprofylakse etter akutt myokardinfarkt

AIRE-studien inkluderte flere enn 2 000 pasienter med forbigående/persisterende kliniske symptomer på hjertesvikt etter diagnostisert myokardinfarkt. Ramiprilbehandlingen ble startet opp 3 til 10 dager etter det akutte myokardinfarkt. Studien viste at ved en gjennomsnittlig oppfølgningstid på 15 måneder var mortaliteten i ramiprilgruppen 16,9% og i placebogruppen 22,6%. Dette betyr at absolutt reduksjon i mortalitet var 5,7% med en relativ risikoreduksjon på 27 % (95 % KI [11-40 %]).

Pediatrisk populasjon

I en randomisert, dobbelblind, placebokontrollert klinisk studie med 244 pediatriske pasienter i alderen 6-16 år med hypertensjon (73 % primær hypertensjon), fikk pasientene enten lav, medium eller høy dose ramipril for å oppnå plasmakonsentrasjoner av ramiprilat tilsvarende voksen dosering 1,25 mg, 5 mg og 20 mg basert på kroppsvekt. Etter 4 uker var ramipril ineffektivt med hensyn til endepunktet å redusere systolisk blodtrykk, men reduserte diastolisk blodtrykk ved den høyeste dosen. Både medium og høye doser ramipril ga signifikant reduksjon av både systolisk og diastolisk blodtrykk hos barn med påvist hypertensjon.

Denne effekten ble ikke sett i en 4-ukers doseeskalerings, randomisert, dobbelblind tilbaketrekningsstudie med 218 pediatriske pasienter i alderen 6-16 år med hypertensjon (75 % primær hypertensjon), hvor både diastolisk og systolisk blodtrykk viste en beskjeden tilbakegang, men ikke statistisk signifikant retur til utgangspunktet, i alle de tre undersøkte dosenivåene [lav dose (0,625 mg-2,5 mg), medium dose (2,5 mg-10 mg), eller høy dose (5 mg-20 mg)] ramipril basert på vekt. Ramipril hadde ikke lineær doserespons i den undersøkte pediatriske populasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ramipril absorberes hurtig etter peroral administrasjon: maksimale plasmakonsentrasjoner av ramipril nås innen en time. Målt som gjenfunnet stoff i urinen, er absorpsjonen av ramipril minst 56% og samtidig matinntak har ingen relevant effekt. Biotilgjengeligheten av den aktive metabolitten ramiprilat etter 2,5 mg og 5 mg oral ramipril er 45%.

Maksimal plasmakonsentrasjon av ramiprilat, den eneste metabolitten til ramipril, nås 2-4 timer etter inntak. Steady-statekonsentrasjonene av ramiprilat etter de vanlige dosene gitt en gang daglig nås etter omtrent fjerde behandlingsdag.

Distribusjon

Proteinbindingen i serum av ramipril er ca. 73% og ramiprilat ca. 56%.

Biotransformasjon

Ramipril blir nesten fullstendig metabolisert til ramiprilat og til diketopiperazinesteren, diketopiperazinsyren og glukuronider av ramipril og ramiprilat.

Eliminasjon

Utskillelsen av metabolittene skjer først og fremst gjennom nyrene.

Plasmakonsentrasjonene av ramiprilat minsker polyfasisk. Pga den sterke og mettede bindingen til ACE og langsom dissosiasjonen fra enzymet utviser ramiprilat en lang terminal eliminasjonsfase ved veldig lave plasmakonsentrasjoner.

Etter gjentatte daglige doser av ramipril er den effektive halveringstiden for ramiprilat 13-17 timer for doser på 5-10 mg og lenger for de lavere 1,25-2,5 mg dosene. Forskjellen er relatert til den mettede bindingen mellom enzymet og ramiprilat.

Amming

En oral enkeltdose med ramipril ga ikke målbare mengder av ramipril og dens metabolittene i morsmelk. Effekten av gjentatte doser er imidlertid ukjent.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2)

Den renale utskillelsen av ramiprilat er redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og renal clearance for ramiprilat er proporsjonalt relatert til kreatininclearance. Dette fører til forhøyete plasmakonsentrasjoner av ramiprilat som minsker langsommere enn hos personer med normal nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Pga. nedsatt aktivitet av esteraser i lever til personer med nedsatt leverfunksjon, er metabolismen av ramipril til ramiprilat forsinket og plasmakonsentrasjonene av ramipril høyere.

Maksimalkonsentrasjonene av ramiprilat hos disse pasientene er likevel ikke høyere enn hos pasienter med normal leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske profilen til ramipril ble undersøkt hos 30 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 2-16 år, med kroppsvekt ≥ 10 kg. Etter doser på 0,05-0,2 mg/kg ble ramipril raskt og fullstendig omdannet til ramiprilat. Maksimal plasmakonsentrasjon av ramiprilat inntraff etter 2-3 timer. Utskillelsen av ramiprilat samsvarte i stor grad med log av kroppsvekt ($p < 0,01$) og dose ($p < 0,001$). Utskillelse og distribusjonsvolum økte med barnas økende alder i hver dosegruppe.

Dosen på 0,05 mg/kg hos barn ga sammenlignbare eksponeringsnivåer med voksne behandlet med 5 mg ramipril. Dosen på 0,2 mg/kg hos barn ga eksponeringsnivåer som var høyere enn maksimal anbefalt dose på 10 mg daglig hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Oral administrasjon av ramipril gir ikke akutt toksisitet hos gnagere og hunder.

Studier med kronisk oral tilførsel av ramipril er utført på rotter, hunder og aper. Tegn på endringer i plasmaelektrolytter og blodbildet er observert i de 3 artene. Den farmakodynamiske aktiviteten av ramipril gav uttalt forstørrelse av det juxtaglomerulære apparat hos hund og ape ved daglige doser på 250 mg/kg kroppsvekt. Rotter, hunder og aper tolererte daglige doser på henholdsvis 2, 2,5 og 8 mg/kg kroppsvekt uten skadelige effekter.

Reproduksjonstoksikologiske studier på rotte, kanin og ape viste ingen teratogene effekter. Fertiliteten ble ikke nedsatt verken hos hann- eller hunnrotter. Administrasjon av ramipril til hunnrotter under drektighetsperioden og laktasjonen forårsaket irreversibel nyreskade (dilatasjon av nyrebekkenet) hos avkommene ved daglige doser på 50 mg/kg kroppsvekt og mer.

Irreversibel nyreskade har blitt sett hos veldig unge rotter som ble gitt en enkelt dose ramipril.

Omfattende mutagenisitetstests med mange forskjellige testsystemer viste ingen tegn som tyder på at ramipril har mutagene eller gentoksiske egenskaper

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumhydrogenkarbonat
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Pregelatinisert stivelse
Natriumstearylfulmarat
Gult jernoksid (bare 2,5 og 5 mg tabletter)
Rødt jernoksid (bare 5 mg tabletter)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

1, 25mg: 18 måneder.
2,5mg: 2 år.
5mg: 2 år.
10mg: 2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Blister: Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger (Al/Al)

Pakningsstørrelser: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 90, 98 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1,25 mg: 04-2627
2,5 mg: 04-2628
5 mg: 04-2629
10 mg: 04-2630

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2005-01-24 / 2008-07-11

10. OPPDATERINGSDATO

09.05.2023