

6. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ramiliv, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32867

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ramiliv

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Ramiliv, 2,5 mg

Hver tablet indeholder 2,5 mg ramipril.

Ramiliv, 5 mg

Hver tablet indeholder 5 mg ramipril.

Ramiliv, 10 mg

Hver tablet indeholder 10 mg ramipril.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Ramiliv, 2,5 mg

Gullig til marmoreret gul, rund, bikonveks tablet uden filmovertræk med en diameter på 7 mm.

Ramiliv, 5 mg

Marmoreret lyserød, rund, bikonveks tablet uden filmovertræk med en diameter på 7 mm.

Ramiliv, 10 mg

Hvid eller næsten hvid, rund og bikonveks tablet med en diameter på 7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Behandling af hypertension.
* Kardiovaskulær profylakse: Reduktion of kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos patienter med:
* Klinisk diagnosticeret aterotrombotisk kardiovaskulær sygdom (koronar hjertesygdom eller stroke eller perifer vaskulær sygdom i anamnesen) eller
* Diabetes med mindst én kardiovaskulær risikofaktor (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).
* Behandling af nyresygdom:
* Begyndende glomerulær diabetisk nefropati defineret ved tilstedeværelsen af mikroalbuminuri.
* Klinisk diagnosticeret glomerulær diabetisk nefropati defineret ved makroproteinuri hos patienter med mindst én kardiovaskulær risikofaktor (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).
* Klinisk diagnosticeret glomerulær nondiabetisk nefropati defineret ved makroproteinuri ≥3 g/dag (se pkt. 5.1).
* Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens.
* Sekundær profylakse efter akut myokardieinfarkt: Reduktion af mortalitet i den akutte fase af myokardieinfarkt hos patienter med kliniske tegn på hjerteinsufficiens, når behandlingen påbegyndes >48 timer efter akut myokardieinfarkt.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Oral anvendelse.

Ramiliv bør tages hver dag på samme tidspunkt.

Ramiliv kan tages før, sammen med eller efter måltider, da fødeindtag ikke ændrer biotilgængeligheden (se pkt. 5.2).

Ramiliv skal synkes med væske. Må ikke tygges eller knuses, da tabletterne kan have en ubehagelig smag.

Ramiliv kan ikke deles i lige store doser. Ved doser, der ikke kan opnås med Ramiliv, findes der andre lægemidler med ramipril med andre styrker.

Patienter i behandling med diuretika

Hypotension kan forekomme efter påbegyndelse af behandling med Ramiliv. Dette er mere sandsynligt hos patienter, der samtidigt behandles med diuretika. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed, da disse patienter kan være dehydrerede og/eller have saltmangel.

Diuretika skal om muligt seponeres 2 til 3 dage før påbegyndelse af behandling med Ramiliv (se pkt. 4.4).

Hos hypertensive patienter, hvor diuretika ikke seponeres, skal behandling med Ramiliv indledes med en dosis på 1,25 mg. Nyrefunktionen og serumkalium skal monitoreres. Den efterfølgende dosis Ramiliv skal justeres i overensstemmelse med blodtryksmålet.

*Hypertension*

Dosis skal individualiseres alt efter patientprofilen (se pkt. 4.4) og blodtrykskontrol.

Ramiliv kan anvendes til monoterapi eller i kombination med andre typer antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Startdosis

Ramiliv skal opstartes gradvist med en anbefalet startdosis på 2,5 mg dagligt.

Patienter med et stærkt aktiveret renin-angiotension-aldosteron-system kan efter den første dosis opleve et særligt stort blodtryksfald. En startdosis på 1,25 mg anbefales til sådanne patienter, og påbegyndelse af behandlingen skal foregå under medicinsk tilsyn (se pkt. 4.4).

Titrering og vedligeholdelsesdosis

Dosis kan fordobles i intervaller på to til fire uger for progressivt at nå blodtryksmålet. Den maksimalt tilladte dosis Ramiliv er 10 mg dagligt. Denne dosis administreres sædvanligvis én gang dagligt.

*Kardiovaskulær forebyggelse*

Startdosis

Den anbefalede startdosis er 2,5 mg Ramiliv én gang dagligt.

Titrering og vedligeholdelsesdosis

Dosis bør gradvist øges, afhængigt af patientens tolerance over for det aktive indholdsstof. Det anbefales at fordoble dosis efter en eller to ugers behandling og – efter yderligere to til tre uger – at forøge den op til målvedligeholdelsesdosis på 10 mg Ramiliv én gang dagligt.

Se også dosering til patienter i behandling med diuretika ovenfor.

*Behandling af nyresygdom*

*Hos patienter med diabetes og mikroalbuminuri* (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Startdosis

Den anbefalede startdosis er 1,25 mg ramipril én gang dagligt.

Titrering og vedligeholdelsesdosis

Dosis øges derefter, afhængigt af patientens tolerance over for det aktive indholdsstof. Det anbefales at fordoble den ene daglige dosis til 2,5 mg efter to uger og derefter forøge dosis til 5 mg dagligt efter endnu to uger.

*Hos patienter med diabetes og med mindst én kardiovaskulær risikofaktor* (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Startdosis

Den anbefalede startdosis er 2,5 mg Ramiliv én gang dagligt.

Titrering og vedligeholdelsesdosis

Dosis øges derefter, afhængigt af patientens tolerance over for det aktive indholdsstof. Det anbefales at fordoble den daglige dosis til 5 mg Ramiliv efter en eller to uger og derefter forøge dosis til 10 mg Ramiliv efter endnu to eller tre uger. Den daglige måldosis er 10 mg.

*Hos patienter med nondiabetisk nefropati defineret ved makroproteinuri ≥3 g/dag.*

Startdosis

Den anbefalede startdosis er 1,25 mg ramipril én gang dagligt.

Titrering og vedligeholdelsesdosis

Dosis øges derefter, afhængigt af patientens tolerance over for det aktive indholdsstof. Det anbefales at fordoble den ene daglige dosis til 2,5 mg efter to uger og forøge dosis til 5 mg dagligt efter endnu to uger.

*Symptomgivende hjerteinsufficiens*

Startdosis

Den anbefalede startdosis hos patienter i stabiliseret diuretisk behandling er 1,25 mg dagligt.

Titrering og vedligeholdelsesdosis

Ramiliv bør titreres ved at fordoble dosis hver en til to uger op til en maksimal dosis på 10 mg. To daglige administrationer er at foretrække.

*Sekundær forebyggelse efter akut myokardieinfarkt og ved hjerteinsufficiens*

Startdosis

Efter 48 timer efter myokardieinfarkt hos en klinisk og hæmodynamisk stabil patient, er startdosis 2,5 mg to gange dagligt i tre dage. Hvis startdosis på 2,5 mg ikke tolereres, bør der gives 1,25 mg to gange dagligt i to dage, før dosis øges til 2,5 mg og 5 mg to gange dagligt. Hvis dosis ikke kan øges til 2,5 mg to gange dagligt, bør behandlingen seponeres.

Se også dosering til patienter i behandling med diuretika ovenfor.

Titrering og vedligeholdelsesdosis

Den daglige dosis fordobles derefter i intervaller på en til tre dage op til den ønskede vedligeholdelsesdosis på 5 mg to gange dagligt. Vedligeholdelsesdosis opdeles i 2 daglige doser, hvor det er muligt.

Hvis dosis ikke kan øges til 2,5 mg to gange dagligt, bør behandlingen seponeres. Der er stadig utilstrækkelig erfaring med behandlingen af patienter med alvorlig (NYHA IV) hjerteinsufficiens umiddelbart efter myokardieinfarkt. Hvis det besluttes at behandle disse patienter, anbefales det at starte behandlingen med 1,25 mg én gang dagligt samt udvise særlig forsigtighed ved enhver dosisforøgelse.

*Særlige populationer*

*Patienter med nedsat nyrefunktion* (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Den daglige dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion skal baseres på kreatininclearance (se pkt. 5.2):

* Hvis kreatininclearance er ≥60 ml/min, er det ikke nødvendigt at justere startdosis (2,5 mg/dag). Den maksimale daglige dosis er 10 mg.
* Hvis kreatininclearance er mellem 30-60 ml/min, er det ikke nødvendigt at justere startdosis (2,5 mg/dag). Den maksimale daglige dosis er 5 mg.
* Hvis kreatininclearance er mellem 10-30 ml/min, er startdosis 1,25 mg/dag og den maksimale daglige dosis 5 mg.
* Hos hæmodialyserede hypertensive patienter: Ramipril er svagt dialysérbart. Startdosis er 1,25 mg dagligt, og den maksimale dosis er 5 mg. Lægemidlet bør administreres få timer efter udført hæmodialyse.

*Patienter med nedsat leverfunktion* (se pkt. 5.2)

Hos patienter med nedsat leverfunktion må behandling med Ramiliv kun indledes under tæt medicinsk overvågning. Den maksimale daglige dosis er 2,5 mg Ramiliv.

*Ældre*

Startdosis skal være lavere, og efterfølgende dosistitrering skal ske mere gradvist, grundet den større risiko for bivirkninger, særligt hos meget gamle og skrøbelige patienter. En reduceret startdosis på 1,25 mg ramipril skal overvejes.

*Pædiatrisk population*

Ramiprils sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke klarlagt. Nuværende tilgængelige data for Ramiliv er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1, 5.2 og 5.3, men der kan ikke gives nogle specifikke anbefalinger for dosering.

Administration

Oral administration.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller andre ACE-hæmmere (Angiotensin Converting Enzyme).
* Ved angioødem (arveligt eller idiopatisk angioødem, eller grundet tidligere angioødem med ACE-hæmmere eller AIIRA’ere) i anamnesen.
* Samtidig anvendelse med sacubitril-/valsartanbehandling (se pkt. 4.4 og 4.5).
* Ekstrakorporal behandling, der fører til blodkontakt med negativt ladede overflader (se pkt. 4.5).
* Signifikant bilateral renal arteriestenose eller renal arteriestenose i en enkelt fungerende nyre.
* Graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Ramipril må ikke anvendes til hypotensive eller hæmodynamisk ustabile patienter.
* Samtidig brug af Ramiliv og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR <60 ml/min/1,73m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Særlige populationer*

Graviditet: ACE-hæmmere som f.eks. ramipril eller angiotensin II receptorantagonister (AIIRA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger graviditet, bør skiftes til alternativ antihypertensiv behandling, der besidder en etableret sikkerhedsprofil for gravide, medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmere/AIIRA'er betragtes som essentiel. Ved påvisning af graviditet skal behandling med ACE-hæmmere og AIIRA'er seponeres øjeblikkeligt, og der skal opstartes en alternativ behandling, hvis det er relevant (se pkt. 4.3 og 4.6).

*Patienter med særlig risiko for hypotension*

*Patienter med stærkt aktiveret renin-angiotensin-aldosteron-system*

Patienter med stærkt aktiveret renin-angiotensin-aldosteron-system har risiko for udtalt blodtryksfald og forværrelse af nyrefunktionen grundet ACE-hæmning, særligt når en ACE-hæmmer eller et samtidigt diuretikum gives første gang eller ved første dosisøgning.

Betydelig aktivering af renin-angiotenson-aldosteron-systemet er forventelig, og medicinsk overvågning, herunder blodtryksmonitorering er nødvendig, særligt hos:

* Patienter med svær hypertension.
* Patienter med dekompenseret kongestiv hjerteinsufficiens.
* Patienter med hæmodynamisk relevant hindret venstreventrikulært indløb eller udløb (f.eks. ved stenose i aorta- eller mitralklap).
* Patienter med unilateral renal arteriestenose med en anden fungerende nyre.
* Patienter med væske- eller saltdepletering eller risiko herfor (herunder patienter, der får diuretika).
* Patienter med levercirrhose og/eller ascites.
* Patienter planlagt til større operationer eller under anæstesi med stoffer der medfører hypotension.

Generelt anbefales det at korrigere dehydrering, hypovolæmi eller saltmangel, før behandlingen påbegyndes (dog bør sådanne korrigerende handlinger nøje opvejes mod risikoen for volumenoverbelastning hos patienter med hjerteinsufficiens).

*Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (herunder akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, må dette kun ske under opsyn af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister må ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

*Forbigående eller vedvarende hjerteinsufficiens post MI.*

*Patienter med risiko for kardiel eller cerebral iskæmi i tilfælde af akut hypotension.*

Behandlingens opstartsfase kræver særligt medicinsk overvågning.

*Ældre*

Se pkt. 4.2.

*Kirurgiske indgreb*

Det anbefales at seponere behandling med ACE-hæmmere såsom ramipril seponeres, om muligt en dag før operationen.

*Monitorering af nyrefunktionen*

Nyrefunktionen skal vurderes før og under behandlingen, og dosis skal justeres i de første uger af behandlingen. Særligt grundig monitorering er påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Der er risiko for nedsat nyrefunktion, særligt hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens eller efter nyretransplantation.

*Angioødem*

Angioødem er blevet rapporteret hos patienter i behandling med ACE-hæmmere, inklusive ramipril (se pkt. 4.8). Denne risiko for angioødem (f.eks. hævelse af luftveje eller tunge, med eller uden nedsat respiratorisk funktion) kan være højere hos patienter, som samtidig tager lægemidler, der kan forårsage angioødem såsom mTOR-hæmmere (mammalian target of rapamycin) (f.eks. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin- eller neprilysin- (NEP) hæmmere (såsom racecadotril). Samtidig brug af ramipril med sacubitril/valsartan er kontraindiceret grundet den øgede risiko for angioødem (pkt. 4.3 og 4.5).

Ramipril skal seponeres i tilfælde af angioødem.

Nødbehandling skal iværksættes straks. Patienten skal holdes under observation i mindst 12 til 24 timer og udskrives efter fuldstændig remission af symptomerne.

Intestinalt angioødem er blevet rapporteret hos patienter i behandling med ACE-hæmmere herunder Ramiliv (se pkt. 4.8). Disse patienter meldte om mavesmerter (med eller uden kvalme eller opkastning).

*Anafylaktiske reaktioner under desensibilisering*

Sandsynligheden og sværhedsgraden af anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner på insektgift og andre allergener er øget under ACE-hæmning. En midlertidig seponering af Ramiliv bør overvejes før desensibilisering.

*Hyperkaliæmi*

Hyperkaliæmi er blevet observeret hos en antal patienter i behandling med ACE-hæmmere inklusive Ramiliv.

Patienter med risiko for udvikling af hyperkaliæmi omfatter patienter med nedsat nyrefunktion, alder (>70 år), ubehandlet diabetes mellitus eller patienter i behandling med kaliumsalte, kaliumbesparende diuretika og andre aktive stoffer, der øger plasmakalium, eller tilstande såsom dehydrering, akut hjertedekompensation eller metabolisk acidose. Hvis samtidig brug af ovenstående lægemidler vurderes at være passende, anbefales det regelmæssigt at monitorere serumkaliumværdien (se pkt. 4.5).

*Hyponatriæmi*

SIADH-syndrom (uhensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon) og efterfølgende hyponatriæmi er blevet observeret hos nogle patienter i behandling med ramipril. Det anbefales, at niveauet af serumnatrium kontrolleres regelmæssigt hos ældre og hos andre patienter med risiko for hyponatriæmi.

*Neutropeni/agranulocytose*

Neutropeni/agranulocytose såvel som trombocytopeni og anæmi ses sjældent, mens også knoglemarvsdepression er rapporteret. Det anbefales at monitorere leukocyttallet for at kunne detektere mulig leukopeni. Hyppigere monitorering tilrådes i behandlingens startfase og hos patienter med nedsat nyrefunktion, patienter med samtidig kollagen sygdom (f.eks. lupus erythematosus eller skleroderma) og hos alle i behandling med andre lægemidler, der kan medføre ændringer i blodbilledet (se pkt. 4.5 og 4.8).

*Etniske forskelle*

ACE-hæmmere medfører en højere forekomst af angioødem hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter.

Som med andre ACE-hæmmere kan ramipril være mindre effektiv til sænkning af blodtrykket hos sorte patienter end hos ikke- sorte patienter, sandsynligvis på grund af en højere prævalens af hypertension med lavt reninniveau hos den sorte, hypertensive population.

*Hoste*

Der er rapporteret om hoste ved brug af ACE-hæmmere. Det er karakteristisk for hosten, at den er non-produktiv, vedvarende og forsvinder efter seponering af behandlingen. ACE-hæmmerinduceret hoste skal overvejes som en del af differentialdiagnosen for hoste.

Ramiliv indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (herunder akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kontraindicerede kombinationer

Samtidig anvendelse af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret, da dette øger risikoen for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4). Behandling med ramipril må ikke startes, førend 36 timer efter den sidste dosis sacubitril/valsartan. Sacubitril/valsartan må ikke startes, førend 36 timer efter den sidste dosis Ramiliv.

Ekstrakorporale behandlinger, der medfører blodkontakt med negativt ladede overflader såsom dialyse og hæmofiltrering med bestemte high-flux-membraner (f.eks. polyakrylnitrilmembraner) og lavdensitets lipoprotein aferese med dextransulfat, grundet øget risiko for svære anafylaktoide reaktioner (se pkt. 4.3). Hvis sådanne behandlinger er påkrævet, bør det overvejes at anvende en anden type dialysemembran eller en anden type antihypertensivum.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

*Kaliumsalte, heparin, kaliumbesparende diuretika og andre aktive indholdsstoffer, der øger plasmakalium* (herunder angiotensin II-antagonister, trimethoprim og i fast dosiskombination med sulfamethoxazol, tacrolimus, ciclosporin):hyperkaliæmi kan opstå. Derfor kræves tæt monitorering af serumkalium.

*Antihypertensiva (f.eks. diuretika) og andre stoffer, der kan sænke blodtrykket (f.eks. nitrater, tricykliske antidepressiva, anæstetika, akut alkoholindtag, bacloren, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):* Forstærket risiko for hypotension er forventelig (se pkt. 4.2 vedr. diuretika).

*Vasopressor sympatomimetika og andre stoffer (f.eks. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinephrin), der kan reducere den antihypertensive effekt af Ramiliv*: Monitorering af blodtrykketanbefales.

*Allopurinol, immunsuppressiva, kortikosteroider, procainamid, cytostatika og andre stoffer, der kan ændre antallet af blodceller:* Øget risiko for hæmatologiske reaktioner (se pkt. 4.4).

*Lithiumsalte:* Udskillelsen af lithium kan reduceres med ACE-hæmmere, og derfor kan lithiumtoksiciteten øges. Lithiumniveauet skal monitoreres.

*Antidiabetika, herunder insulin:* Der kan opstå hypoglykæmiske reaktioner. Monitorering af blodglucose anbefales.

*Nonsteroide antiinflammatoriske stoffer og acetylsalicylsyre:* Reduktionen af Ramilivs antihypertensive effekt er forventelig. Desuden kan samtidig behandling med ACE-hæmmere og NSAID’er føre til øget risiko for forværret nyrefunktion og øget kaliæmi.

*mTOR- eller DPP-IV-hæmmere*: Der er mulighed for en øget risiko for angioødem hos patienter, der tager samtidige lægemidler såsom mTOR-hæmmere (f.eks. temsirolimus, everolimus, sirolimus) eller vildagliptin. Der skal udvises forsigtighed ved start af behandling (se pkt. 4.4).

*Neprilysin-hæmmere (NEP):* Der er rapporteret en øget risiko for angioødem ved samtidig brug af ACE-hæmmere og en NEP-hæmmer såsom racecadotril (se pkt. 4.4).

*Sacubitril/valsartan:* Samtidig brug af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret, da dette øger risikoen for angioødem.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Ramiliv bør ikke anvendes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4) og er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3).

Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenitet ved behandling med ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er inkonklusive, men en let øget risiko kan ikke udelukkes. Ved planlægning af graviditet bør patienten skifte til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmere vurderes at være nødvendig. Ved påvist graviditet bør behandling med ACE-hæmmere seponeres omgående, og alternativ antihypertensiv behandling eventuelt indledes.

Det er kendt, at eksponering for ACE-hæmmere/angiotensin II-receptorantagonister i graviditetens andet og tredje trimester forårsager human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyreinsufficiens, hypotension, hyperkaliæmi). (Se også pkt. 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata). Ved eksponering for ACE-hæmmere i andet eller tredje trimester anbefales ultralydsscanning af fosterets nyrefunktion og kranium. Nyfødte, hvis mødre har taget ACE-hæmmere, bør observeres nøje for hypotension, oliguri og hyperkaliæmi (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Der er utilstrækkelige oplysninger om brugen af ramipril under amning (se pkt. 5.2), og der anbefales derfor alternativ behandling med en bedre etableret sikkerhedsprofil under amning, særligt ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Visse bivirkninger (f.eks. symptomer på reduktion af blodtryk såsom svimmelhed) kan påvirke evnen til at koncentrere sig og reagere og udgør derfor en risiko i situationer, hvor disse evner er særligt vigtige (f.eks. når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner).

Dette forekommer især ved starten af behandlingen eller ved skift fra andre lægemidler. Efter første dosis eller efterfølgende stigninger i dosis frarådes det, at føre motorkøretøjer, eller betjene maskiner i adskillige timer.

**4.8 Bivirkninger**

Ramiprils sikkerhedsprofil omfatter vedvarende tør hoste og reaktioner på grund af hypotension. Alvorlige bivirkninger omfatter angioødem, hyperkaliæmi, nedsat nyre- eller leverfunktion, pankreatitis, alvorlige hudreaktioner og neutropeni/agranulocytose.

Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjælden (<1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er, med de alvorligste angivet først

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
|  |  |  |  |  |  |
| *Blod og lymfesystem* |  | Eosinofili | Fald i hvide blodlegemer (inklusive neutropeni eller agranulocy­tose), fald i hæmatokrit, fald i hæmoglobin, fald i trombocyttal |  | Knoglemarv­svigt, pancytopeni, hæmolytisk anæmi |
| *Immunsystem­et* |  |  |  |  | Anafylaktiske eller anafylaktoide reaktioner, øget niveau af antinukleare antistoffer |
| *Det endokrine system* |  |  |  |  | Syndrom med uhensigtsmæs­sig sekretion af antidiuretisk hormon (Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion – SIADH) |
| *Metabolisme og ernæring* | Øget blodkalium | Anoreksi, nedsat appetit |  |  | Nedsat blodnatrium |
| *Psykiske forstyrrelser* |  | Nedtrykt sindstilstand, angst, nervøsitet, rastløshed, søvnforstyrrelser herunder somnolens | Forvirring |  | Opmærksom­heds­forstyrrelse |
| *Nervesystemet* | Hovedpine, svimmelhed | Vertigo, paræstesi, ageusi, dysgeusi | Tremor, balance­forstyrrelser |  | Cerebral iskæmi, herunder iskæmisk stroke og transitorisk iskæmisk attak, svækkelse af psykomotori­ske færdigheder, brændende fornemmelse, parosmi |
| *Øjne* |  | Synsforstyrrelser, herunder sløret syn | Konjunktivi­tis |  |  |
| *Øre og labyrint* |  |  | Høreforstyrrelser, tinnitus |  |  |
| *Hjerte* |  | Myokardiel iskæmi, herunder angina pectoris eller myokardieinfarkt, takykardi, arytmi, palpitationer, perifert ødem |  |  |  |
| *Vaskulære sygdomme* | Hypotension, nedsat ortostatisk blodtryk, synkope | Rødmen | Vaskulær stenose, hypoperfu­sion, vaskulitis |  | Raynauds fænomen |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Nonproduktiv kildende hoste, bronkitis, sinusitis, dyspnø | Bronchospasme, herunder forværret astma, nasal kongestion |  |  |  |
| *Mave-tarm-kanalen* | Gastrointestinal inflammation, fordøjelsesforstyrrelser, ubehag i maven, dyspepsi, diarré, kvalme, opkastning | Pankreatitis (rapporter med fatalt udfald med ACE-hæmmere er meget sjældent blevet indberettet), stigning i pankreasenzymer, tyndtarmsangioødem, øvre abdominalsmerter, herunder gastritis, obstipation, tør mund | Tunge-betændelse |  | Aftøs stomatit |
| *Lever og galdeveje* |  | Stigningi leverenzymer og/eller stigning i konjugeret bilirubin | Kolestatisk gulsot, beskadigel­se af leverceller |  | Akut leverinsufficiens, kolestatisk eller cytolitisk hepatitis (i meget få tilfælde med dødelig udgang). |
| *Hud og subkutane væv* | Udslæt, særligt makulopapulært. | Angioødem. Særlig sjældent kan luftvejsobstruktion på grund af angioødem have dødeligt udfald. Pruritus, hyperhidrose | Eksfoliativ dermatit, urticaria, nedbrydning af negle | Fotosensibilitetsreaktioner | Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, pemphigus, forværret psoriasis, psoriasiform dermatit, pemfigoid eller lichenoid eksantem eller enantem, alopeci |
| *Nyrer og urinveje* |  | Nedsat nyrefunktion, herunder akut nyreinsufficiens, øget urinsekretion, forværring af præeksisterende proteinuri, øget urinstof i blodet, øget blodkreatinin. |  |  |  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Muskelkramper, myalgi | Artralgi |  |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  | Forbigående erektil dysfunktion, nedsat libido |  |  | Gynækomasti |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet* | Brystsmerter, træthed | Feber | Asteni |  |  |

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden for ramipril blev overvåget hos 325 børn og unge i alderen 2-16 år, gennem to kliniske studier. Mens typen og sværhedsgraden af bivirkningerne er de samme som dem for voksne, så er frekvensen af de følgende højere hos børn:

Takykardi, tilstoppet næse og rhinitis blev rapporteret som "almindelig" (dvs. ≥1/100 til <1/10) i hos børn og unge og som "ikke almindelig" (dvs. ≥1/1 000 til <1/100) i den voksne population.

Konjunktivitis var "almindelig" (dvs. ≥1/100 til <1/10) i den pædiatriske population og "sjælden” (dvs. ≥1/10 000 til <1/1 000) i den voksne population.

Tremor og nældefeber var "ikke almindelig" (dvs. ≥1/1 000 til <1/100) i den pædiatriske population og "sjælden” (dvs. ≥1/10 000 til <1/1 000) i den voksne population.

Ramiprils overordnede sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter adskiller sig ikke signifikant fra sikkerhedsprofilen hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Symptomerne på overdosering med ACE-hæmmere kan være kraftig perifer vasodilation (med kraftig hypotension, shock) bradykardi, elektrolytforstyrrelse og nyreinsufficiens.

Behandling

Patienten skal monitoreres tæt og behandles symptomatisk og understøttende. Der foreslås primær detoksifikation (ved f.eks. maveskylning, administration af adsorbanter) og foranstaltninger til at genskabe hæmodynamisk stabilitet, såsom administration af alpha 1 adrenerge agonister eller angiotensin II (angiotensinamid). Den aktive metabolit af ramipril, ramiprilat, kan kun i ringe grad cleares fra cirkulation ved dialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: ACE-hæmmere, usammensatte, ATC-kode: C09AA05

Virkningsmekanisme

Ramiprilat, der er den aktive metabolit af prodrug'en ramipril, hæmmer enzymet dipeptidylcarboxypeptidase I (synonymer: angiotensinkonverterende enzym, kininase II).

I plasma og væv katalyserer dette enzym ændringen af angiotensin I til det aktive vasokonstriktorstof angiotensin II og også nedbrydningen af den aktive vasodilatator bradykinin. Nedsat angiotensin II-dannelse og hæmning af bradykinins nedbrydning fører til vasodilatation.

Da angiotensin II også stimulerer frigivelsen af aldosteron, forårsager ramiprilat en reduktion i aldosteronfrigivelsen. Det gennemsnitlige respons på monoterapi med ACE-hæmmere var lavere hos sorte (afro-caribiske) hypertensive patienter (sædvanligvis en lav-renin hypertensiv population) end hos ikke- sorte patienter.

Farmakodynamisk virkning

*Antihypertensive egenskaber:*

Administration af ramipril forårsager en udtalt reduktion i den perifere arterielle modstand. Almindeligvis er der ingen større ændring i det renale plasma flow og den glomerulære filtrationsrate. Administration af ramipril hos patienter med hypertension medfører en nedsættelse i det liggende og stående blodtryk uden en kompenserende stigning i hjertefrekvens.

Hos de fleste patienter ses den antihypertensive virkning af en enkelt dosis 1 til 2 timer efter oral administration. Maksimal virkning af en enkelt dosis nås almindeligvis fra 3 til 6 timer efter oral administration. Den antihypertensive virkning af en enkelt dosis varer sædvanligvis 24 timer.

Den maksimale antihypertensive virkning af fortsat behandling med ramipril ses almindeligvis efter 3 til 4 uger. Det har vist sig, at den antihypertensive virkning opretholdes under langtidsterapi på 2 år.

Pludselig seponering af ramipril giver ikke en hurtig og excessivt tilbageslag med stigning i blodtryk til følge.

*Hjerteinsufficiens:*

Ud over den konventionelle behandling med diuretika og hjerteglykosider er ramipril vist at være effektiv hos patienter i New-York Heart Associations funktionelle klasse II-IV.

Stoffet havde gunstige virkninger på kardiel hæmodynamik (nedsat fyldningstryk i venstre og højre ventrikel, reduceret total perifer vaskulær modstand, øget hjerteydelse og øget hjerteindeks). Det reducerede også neuroendokrin aktivering.

Klinisk effekt og sikkerhed

*Kardiovaskulær forebyggelse/nyrebeskyttelse*

I et forebyggende placebokontrolleret studie (HOPE-studiet), blev ramipril tilføjet stan-dardbehandling hos mere end 9.200 patienter. Der blev inkluderet patienter i studiet med øget risiko for kardiovaskulær sygdom efter enten aterotrombotisk kardiovaskulær syg-dom (koronar hjertesygdom eller slagtilfælde eller perifer vaskulær sygdom i anamne-sen), eller diabetes mellitus med mindst én ekstra risikofaktor (dokumenteret mikroal-buminuri, hypertension, forhøjet totalkolesterolniveau, lavt HDL kolesterolniveau eller rygning).

Studiet viste, at ramipril statistisk signifikant nedsatte forekomsten af myokardieinfarkt, død af kardiovaskulære årsager og slagtilfælde, isoleret eller kombineret (primære kom-binerede events).

**HOPE-studiet: Hovedresultater**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Alle patienter** | **Ramipril**  **%** | **Placebo**  **%** | **Relativ risiko**  **(95 % konfidens-**  **interval)** | **p-værdi** |
| **n=4.645** | **N=4.652** |  |  |
| **Primært kombinerede hændelser** | **14,0** | **17,8** | **0,78 (0,70-0,86)** | **<0,001** |
| *Myokardieinfarkt* | *9,9* | *12,3* | *0,80 (0,70-0,90)* | *<0,001* |
| *Død af kardiovaskulære* *årsager* | *6,1* | *8,1* | *0,74 (0,64-0,87)* | *<0,001* |
| *Slagtilfælde* | *3,4* | *4,9* | *0,68 (0,56-0,84)* | *<0,001* |
| **Sekundære endepunkter** | | | | |
| *Død af vilkårlig årsag* | *10,4* | *12,2* | *0,84 (0,75-0,95)* | *0,005* |
| *Behov for revaskularisering* | *16,0* | *18,3* | *0,85 (0,77-0,94)* | *0,002* |
| *Indlæggelse pga. ustabil* *angina* | *12,1* | *12,3* | *0,98 (0,87-1,10)* | *NS* |
| *Indlæggelse pga.* *hjerteinsufficiens* | *3,2* | *3,5* | *0,88 (0,70-1,10)* | *0,25* |
| *Diabetesrelaterede* *komplikationer* | *6,4* | *7,6* | *0,84 (0,72-0,98)* | *0,03* |

Et prædefineret understudie af HOPE, MICRO-HOPE-studiet, undersøgte effekten af tilføjelse af 10 mg ramipril til det eksisterende medicinske regime over for placebo hos 3.577 patienter, der var mindst 55 år gamle (ingen øvre aldersgrænse), med overvægt af type 2-diabetes (og mindst én yderligere CV risikofaktor), normotensiv eller hypertensiv.

Den primære analyse viste, at 117 (6,5 %) af deltagerne på ramipril og 149 (8,4 %) på placebo udviklede klinisk nefropati, hvilket stemmer overens med RRR 24 %; 95 % KI [3-40], p=0,027.

Et randomiseret, dobbeltblindet parallelgruppe-, placebokontrolleret multicenterstudie, REIN-studiet, havde som mål at vurdere effekten af behandling med ramipril på graden af forværring i den glomerulære filtrationshastighed (GFR) hos 352 normotensive eller hypertensive patienter (18-70 år), der havde mild (dvs. gennemsnitlig proteinudskillelse i urin >1 og <3 g/24 timer) eller svær proteinuri (≥3 g/24 timer) grundet kronisk, non-diabetisk nefropati. Begge subpopulationer blev prospektivt stratificeret.

Den væsentligste analyse af patienter med den mest alvorlige proteinuri (dette stratum blev afbrudt før tid grundet gavnlig effekt i ramiprilgruppen) viste, at gennemsnitsraten, hvormed GFR faldt, var lavere i ramiprilgruppen, end i placebogruppen: -0,54 (0,66) vs. -0,88 (1,03) ml/min/måned, p=0,038. Forskellen mellem grupperne var derved 0,34 [0,03-0,65] pr. måned, og omkring 4 ml/min/år. 23,1 % af patienterne i ramiprilgruppen opnåede det kombinerede sekundære endepunkt, fordobling af baseline serumkreatininkoncentration og/eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD) (behov for dialyse eller nyretransplantation) vs. 45,5 % i placebogruppen (p=0,02).

*Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):*

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renale og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens der sås en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension. På baggrund af de sammenlignelige farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og stroke var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

*Sekundær profylakse efter akut myokardieinfarkt*

AIRE-studiet undersøgte mere end 2.000 patienter med forbigående/vedvarende kliniske tegn på hjerteinsufficiens efter dokumenteret myokardieinfarkt. Ramiprilbehandlingen blev påbegyndt 3-10 dage efter akut myokardieinfarkt. Studiet viste, at dødeligheden hos ramiprilbehandlede patienter efter en gennemsnitlig opfølgningstid på 15 måneder var 16,9 % og hos placebobehandlede patienter 22,6 %. Det betyder en absolut reduktion i mortalitet på 5,7 % og en relativ risikoreduktion på 27 % (95 % KI [11-40 %].

*Pædiatrisk population*

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret klinisk studium med 244 pædiatri-ske patienter med hypertension (73% primær hypertension) i alderen 6-16 år, fik patien-terne enten lav dosis, medium dosis eller høj dosis af ramipril for at opnå plasmakoncen-trationer for ramiprilat svarende til det voksne dosisområde 1,25 mg, 5 mg og 20 mg på basis af legemsvægt. Henimod slutningen af 4 uger var ramipril ineffektivt til at sænke det systoliske blodtryk men sænkede det diastoliske blodtryk ved højeste dosis. Både medium og høje doser af ramipril viste signifikant reduktion af både det systoliske og diastoliske blodtryk hos børn med påvist hypertension.

Denne virkning blev ikke set i et 4 ugers dosisoptrapnings, randomiseret, dobbeltblindet udtrædelsesstudie med 218 pædiatriske patienter i alderen 6-16 år (75 % med primær hypertension), hvor både diastolisk og systolisk blodtryk viste en moderat rebound, men ikke en statistisk signifikant returnering til baseline ved alle 3 testede dosisniveauer [lavdosis (0,625 mg – 2,5 mg), medium dosis (2,5 mg – 10 mg) eller højdosis (5 mg – 20 mg)] ramipril baseret på legemsvægt. Ramipril havde ikke lineær dosisrespons i den undersøgte pædiatriske population.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Ramipril absorberes hurtigt efter oral administration gennem mave-tarm-kanalen: Maksimal plasmakoncentration for ramipril opnås inden for én time. Absorptionen er på baggrund af urinopsamling mindst 56 % og er ikke signifikant påvirket af tilstedeværelsen af mad i mave-tarm-kanalen. Biotilgængeligheden af den aktive metabolit ramiprilat efter oral administration af 2,5 mg og 5 mg ramipril er 45 %.

Maksimal plasmakoncentration af ramiprilat, den eneste aktive metabolit af ramipril, opnås 2-4 timer efter indtagelse af ramipril. Steady-state plasmakoncentration af ramiprilat efter én daglig dosering med sædvanlig dosis ramipril opnås omtrent på behandlingens fjerdedag.

Fordeling

Ramiprils serum-proteinbinding er omtrent 73 % og omtrent 56 % for ramiprilat.

Metabolisme

Ramipril metaboliseres næsten fuldstændigt til ramiprilat og til diketopiperazinestrene, diketopiperazinsyrerne og gluconoriderne af ramipril og ramiprilat.

Elimination

Udskillelse af metabolitterne foregår primært renalt.

Ramiprilats plasmakoncentrationer falder polyfasisk. Grundet ramiprilats potente saturable binding til ACE og langsomme adskillelse fra enzymet viser det en forlænget terminal eliminationsfase ved meget lave plasmakoncentrationer.

Efter flere doser ramipril én gang dagligt er den effektive halveringstid af ramiprilat-koncentrationerne 13-17 timer for 5-10 mg doser og længere for de lavere doser på 1,25-2,5 mg. Denne forskel er forbundet med enzymets saturable kapacitet til binding af ramiprilat.

*Patienter med nedsat nyrefunktion* (se pkt. 4.2)

Hos patienter med nedsat nyrefunktion reduceres den renale udskillelse af ramiprilat, og den renale ramiprilatclearance er proportionalt forbundet med kreatininclearance. Det bevirker forhøjede plasmakoncentrationer af ramiprilat, der falder langsommere end hos patienter med normal nyrefunktion.

*Patienter med nedsat leverfunktion* (se pkt. 4.2)

Ramiprils metabolisme til ramiprilat var forsinket hos patienter med nedsat leverfunktion grundet nedsat aktivitet af leveresteraser, og således var plasmakoncentrationen af ramipril hos disse patienter forøget. De maksimale koncentrationer af ramiprilat hos disse patienter er dog ikke forskellige fra dem, der ses hos patienter med normal leverfunktion.

*Amning*

En enkelt oral dosis ramipril gav et ikke-detekterbart niveau af ramipril og dets metabolit i modermælk. Effekten af flere doser kendes imidlertid ikke.

*Pædiatrisk population*

Den farmakokinetiske profil af ramipril blev undersøgt hos 30 pædiatriske hypertensive patienter i alderen 2-16 år med en vægt på >10 kg. Efter doser på 0,05 til 0,2 mg/kg blev ramipril hurtigt og i udtalt grad metaboliseret til ramiprilat.

Maksimale plasmakoncentrationer af ramiprilat blev nået i løbet af 2-3 timer. Ramiprilats clearance korrelerede udtalt med såvel resultatet af legemsvægt (p<0,01) som med dosis (p<0,001).

Clearance og fordelingsvolumen steg med stigende alder for hver doseringsgruppe.

Med en dosis på 0,05 mg/kg til børn blev der opnået eksponeringsniveauer, der var sammenlignelige med dem hos voksne, som blev behandlet med 5 mg ramipril.

Dosis på 0,2 mg/kg til børn resulterede i eksponeringsniveauer, der var højere end den maksimalt anbefalede dosis på 10 mg dagligt til voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Oral administration af ramipril har ikke vist akut toksicitet hos gnavere og hunde.

Der er foretaget studier med kronisk oral administration hos rotter, hunde og aber. Der er fundet tegn på plasmaelektrolytskift og ændringer i blodbilledet i disse 3 arter. Som udtryk for ramiprils farmakodynamiske aktivitet er der noteret udtalt forstørrelse af det nærglomerulære apparat hos hunde og aber ved daglige doser på 250 mg/kg/dag. Rotter, hunde og aber tolererede daglige doser på hhv. 2, 2,5 og 8 mg/kg/dag uden skadelige virkninger.

Reproduktionsstudier hos rotter, kaniner og aber afslørede ingen teratogene egenskaber.

Fertiliteten blev ikke hæmmet hos hverken han- eller hunrotter.

Administration af ramipril til hunrotter under føtalperioden og amning gav irreversible nyreskader (udvidelse af renal pelvis) hos afkommet ved daglige doser på 50 mg/kg eller højere.

Udtalt mutagenicitetstestning med flere testsystemer har ikke givet nogen indikation på, at ramipril har mutagene eller genotoksiske egenskaber.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ramiliv, 2,5 mg

Hydroxypropylcellulose

Mikrokrystallinsk cellulose

Majsstivelse

Mannitol (E421)

Pregelatiniseret stivelse

Gul jernoxid (E172)

Natriumstearylfumarat

Ramiliv, 5 mg

Hydroxypropylcellulose

Mikrokrystallinsk cellulose

Majsstivelse

Mannitol (E421)

Pregelatiniseret stivelse

Rød jernoxid (E172)

Natriumstearylfumarat

Ramiliv, 10 mg

Hydroxypropylcellulose

Mikrokrystallinsk cellulose

Majsstivelse

Mannitol (E421)

Pregelatiniseret stivelse

Natriumstearylfumarat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Ramiliv, 2.5 mg, Ramiliv 5 mg

2 år

Ramiliv, 10 mg

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ramiliv, 10 mg

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Ramiliv, 2,5 mg, Ramiliv 5 mg

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Karton med OPA-Al-PVC/blisterpakninger af aluminium med 10 tabletter.

Pakningsstørrelser:

30, 100, 250 og 500 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ANTIBIOTICE SA

1 Valea Lupului Street

707410 Iasi

Rumænien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,5 mg: 67337

5 mg: 67338

10 mg: 67339

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-