

2. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ramipril "Teva", tabletter**

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

28232

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ramipril "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En tablet indeholder 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg eller 10 mg ramipril.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1,25 mg: Hver tablet indeholder 79,4 mg lactosemonohydrat.

2,5 mg: Hver tablet indeholder 158,8 mg lactosemonohydrat.

5 mg: Hver tablet indeholder 96,47 mg lactosemonohydrat.

10 mg: Hver tablet indeholder 193,2 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

1,25 mg: Gule, runde, bikonvekse tabletter uden delekærv og en diameter på ca. 6,0 mm.

2,5 mg: Gule, runde, bikonvekse tabletter med delekærv på den ene side og en diameter på 8,0 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

5 mg: Lyserøde, runde, bikonvekse tabletter med delekærv på den ene side og en diameter på 6,5 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

10 mg: Hvide til råhvide, runde, bikonvekse tabletter med delekærv på den ene side og en diameter på 9,0 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

- Behandling af hypertension.

- Kardiovaskulær forebyggelse: reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos patienter med:

- manifest aterotrombotisk kardiovaskulær sygdom (tidligere koronar hjertesygdom eller slagtilfælde eller perifer vaskulær sygdom) eller

- diabetes med mindst en kardiovaskulær risikofaktor (se pkt. 5.1).

- Behandling af nyresygdom:

- begyndende glomerulær diabetisk nefropati som defineret ved tilstedeværelse af mikroalbuminuri

- manifest glomerulær diabetisk nefropati som defineret ved makroalbuminuri hos patienter med mindst en kardiovaskulær risikofaktor (se pkt. 5.1)

- manifest glomerulær ikkediabetisk nefropati som defineret ved makroproteinuri ≥ 3 g/dag (se pkt. 5.1).

- Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens.

- Sekundær forebyggelse efter akut myokardieinfarkt: reduktion af mortalitet fra den akutte fase af myokardieinfarkt hos patienter med kliniske tegn på hjerteinsufficiens ved start > 48 timer efter akut myokardieinfarkt.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Patienter i behandling med diuretika

Hypotension kan forekomme efter påbegyndelse af behandling med Ramipril "Teva"-tabletter; dette er mest sandsynligt hos patienter, der samtidig behandles med diuretika. Forsigtighed anbefales derfor, da disse patienter kan være volumen- og/eller saltdepleterede. Hvis det er muligt, skal behandlingen med diuretika seponeres 2 til 3 dage, inden behandling med ramipril indledes (se pkt. 4.4).

Hos hypertensive patienter, hvor behandlingen med diuretika ikke seponeres, skal behandling med Ramipril "Teva"-tabletter indledes med en dosis på 1,25 mg. Nyrefunktion og serumkalium skal overvåges. Den efterfølgende dosis af Ramipril "Teva"-tabletter skal justeres i overensstemmelse med blodtryksmålet.

*Hypertension*

Dosis bør individualiseres ifølge patientprofílen (se pkt. 4.4) og blodtrykskontrol.

Ramipril "Teva"-tabletter kan anvendes i monoterapi eller i kombination med andre typer antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Startdosis

Ramipril bør opstartes gradvist med en anbefalet startdosis på 2,5 mg daglig.

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 bør foregå under medicinsk tilsyn (se pkt. 4.4).

Titrering og vedligeholdelsesdosis

Dosis kan fordobles efter intervaller på to til fire uger for progressivt at nå blodtryksmålet; den maksimalt tilladte dosis Ramipril "Teva" er 10 mg daglig. Denne dosis administreres sædvanligvis en gang daglig.

*Kardiovaskulær forebyggelse*

Startdosis

Den anbefalede startdosis er 2,5 mg Ramipril "Teva" en gang daglig.

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 den ønskede vedligeholdelsesdosis på 10 mg Ramipril "Teva" en gang daglig.

Se også dosering for patienter, der behandles med diuretika, ovenfor.

*Behandling af nyresygdom*

*Hos patienter med diabetes og mikroalbuminuri*

Startdosis

Den anbefalede startdosis er 1,25 mg Ramipril "Teva" en gang daglig.

Titrering og vedligeholdelsesdosis

Dosis bør gradvist øges, afhængigt af patientens tolerance over for det aktive indholdsstof.

Det anbefales at fordoble dosis til 2,5 mg efter to ugers behandling og derefter til 5 mg efter yderligere to uger.

*Hos patienter med diabetes og mindst en anden kardiovaskulær risikofaktor*

Startdosis

Den anbefalede startdosis er 2,5 mg Ramipril "Teva" en gang daglig.

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 Ramipril "Teva" efter en eller to uger og derefter til 10 mg Ramipril "Teva" efter yderligere to eller tre uger. Den daglige måldosis er 10 mg.

*Hos patienter med ikkediabetisk nefropati som defineret ved makroproteinuri ≥ 3 g/dag*

Startdosis

Den anbefalede startdosis er 1,25 mg Ramipril "Teva" daglig.

Titrering og vedligeholdelsesdosis

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

*Symptomatisk hjerteinsufficiens*

Startdosis

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

Titrering og vedligeholdelsesdosis

Ramipril "Teva"-tabletter 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 daglig i tre dage. Hvis startdosis på 2,5 mg ikke tolereres, bør der gives 1,25 mg to gange daglig i to dage, før dosis øges til 2,5 mg og 5 mg to gange daglig. Hvis dosis ikke kan øges til 2,5 mg to gange daglig, bør behandlingen seponeres.

Se også dosering til patienter i behandling med diuretika ovenfor.

Titrering og vedligeholdelsesdosis

Den daglige dosis fordobles med intervaller på en til tre dage op til den ønskede vedligeholdelsesdosis på 5 mg to gange daglig. Vedligeholdelsesdosis opdeles i to daglige doser, hvor det er muligt. Hvis dosis ikke kan øges til 2,5 mg to gange daglig, bør behandlingen seponeres. Der er stadig utilstrækkelig erfaring med behandlingen af patienter med alvorlig (NYHA IV) hjerteinsufficiens umiddelbart efter myokardieinfarkt. Hvis der tages en beslutning om at behandle disse patienter, anbefales det, at behandlingen startes ved 1,25 mg en gang daglig, og at der vises særlige hensyn ved alle dosisforøgelser.

*Særlige populationer*

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Den daglige dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion bør 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 daglig, og maksimal 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 skal behandling med ramipril initieres under tæt medicinsk tilsyn med en maksimal daglig dosis på 2,5 mg Ramipril "Teva".

*Ældre*

Startdosis bør være lavere, og efterfølgende dosistitrering bør se ske mere gradvist, grundet større risiko for bivirkninger, særligt hos meget gamle og skrøbelige patienter. En reduceret startdosis på 1,25 mg Ramipril "Teva" bør overvejes.

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Ramipril "Teva" hos børn er ikke fastlagt. De data, der er tilgængelige for ramipril, er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1, 5.2 og 5.3 i produktresuméet, men der kan ikke gives en specifik anbefaling vedr. dosering.

Administration

Oral anvendelse.

Det anbefales, at Ramipril "Teva" tages hver dag på samme tidspunkt af dagen. Ramipril "Teva"-tabletter kan tages før, under eller efter måltider, fordi indtagelse af mad ikke ændrer dens biotilgængelighed (se pkt. 5.2).

Ramipril "Teva"-tabletter skal synkes med væske. Må ikke tygges eller knuses.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, andre ACE (angiotensinkonverterende enzym)-hæmmere eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Angioødem (arveligt, idiopatisk eller grundet tidligere angioødem med ACE-hæmmere eller AIIRA'er) i anamnesen.
* Ekstrakorporal behandling, der fører til blodkontakt med negativt ladede overflader (se pkt. 4.5).
* Signifikant bilateral renal ateriestenose 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 Ramipril "Teva" og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).
* Samtidig behandling med sacubitril/valsartan. Ramipril-behandling må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Særlige populationer

* *Graviditet*

ACE-hæmmere såsom 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 betragtes som essentiel. Ved påvisning af graviditet skal behandling med ACE-hæmmere og AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og der bør opstartes en alternativ behandling (se pkt. 4.3 og 4.6).

* *Patienter med særlig risiko for hypotension*

*Patienter med stærkt aktiveret renin-angiotensin-aldosteronsystem*

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

Betydelig aktivering af renin-angiotenson-aldosteronsystemet er forventeligt, og medicinsk opsyn, herunder blodtryksmonitorering, er nødvendigt, særligt hos:

- patienter med alvorlig hypertension

- patienter med dekompenseret kongestiv hjerteinsufficiens

- patienter med hæmodynamisk relevant hindret venstreventrikulært indløb eller udløb (f.eks. ved stenose i aorta- eller mistralklap)

- patienter med unilateral renal arteriestenose med en anden fungerende nyre

- patienter som har væske- eller saltmangel, eller som kan udvikle det (herunder patienter, som får diuretika)

- patienter med levercirrhose og/eller ascites

- patienter, der skal gennemgå større operationer, eller som skal under anæstesi med stoffer, der medfører hypotension.

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

* *Forbigående eller vedvarende hjerteinsufficiens post MI*
* *Patienter med risiko for kardiel eller cerebral iskæmi i tilfælde af akut*

Opstartsfasen af behandlingen kræver særligt medicinsk opsyn.

* *Ældre*

Se pkt. 4.2.

*Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)*

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive 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, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

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

*Kirurgiske indgreb*

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

*Monitorering af nyrefunktionen*

Nyrefunktionen bør vurderes før og under behandlingen, og dosis bør 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.

*Hypersensitivitet/angioødem*

Angioødem er blevet rapporteret hos patienter i behandling med ACE-hæmmere, herunder ramipril (se pkt. 4.8).

I tilfælde af angioødem skal Ramipril "Teva" seponeres.

Nødbehandling bør iværksættes hurtigt. Patienten bør holdes under observation i mindst 12 til 24 timer og udskrives efter fuldstændig opløsning af symptomerne.

Samtidig brug af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret grundet den øgede risiko for angioødem. Behandling med sacubitril/valsartan må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af ramipril. Behandling med ramipril må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig brug af ACE-hæmmere med racecadotril, mTOR-hæmmere (det mammale mål for rapamycin) (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til en øget risiko for angioødem (f.eks. hævelse af luftveje eller tunge, med eller uden nedsat respiratorisk funktion) (se pkt. 4.5). Der skal udvises forsigtighed ved start af behandling med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos en patient, der i forvejen behandles med en ACE-hæmmer.

Intestinalt angioødem er blevet rapporteret hos patienter i behandling med ACE-hæmmere, herunder Ramipril "Teva" (se pkt. 4.8). Disse patienter meddelte om mavesmerter (med eller uden kvalme og 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 ramipril bør overvejes før desensibilisering.

*Serumkalium*

Hyperkaliæmi er blevet observeret hos et antal patienter i behandling med ACE-hæmmere, herunder ramipril. Patienter med risiko for udvikling af hyperkaliæmi omfatter patienter med nyreinsufficiens, alderdom (> 70 år), ukontrolleret diabetes mellitus, hypoaldosteronisme eller tilstande såsom dehydrering, akut dekompenserende hjerte eller metabolisk acidose.

ACE-hæmmere kan forårsage hyperkaliæmi, fordi de hæmmer frigivelsen af aldosteron. Virkningen er normalt ikke signifikant hos patienter med normal nyrefunktion. Dog kan hyperkaliæmi opstå hos patienter med nedsat nyrefunktion og/eller hos patienter, der tager kaliumtilskud (inklusive salterstatninger), kaliumbesparende diuretika, trimethoprim eller co-trimoxazol (også kendt som trimethoprim/sulfamethoxazol) og især aldosteron-antagonister eller angiotension-recepterblokkere. Kaliumbesparende diuretika og angiotensin-recepterblokkere skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der behandles med ACE-hæmmere, og serumkalium og nyrefunktion bør monitoreres (se pkt. 4.5).

Regelmæssig monitorering af serumkalium anbefales, hvis samtidig behandling med de ovenfor nævnte midler vurderes passende (se pkt. 4.5).

*Elektrolytovervågning: Hyponatriæmi*

Syndrom med uhensigtsmæssigt antidiuretisk hormon (SIADH) og efterfølgende hyponatriæmi er blevet observeret hos nogle patienter behandlet med ramipril. Det anbefales, at serum-natriumniveauer overvåges regelmæssigt hos ældre og hos andre patienter med risiko for hyponatriæmi.

*Neutropeni/agranulocytose*

Neutropeni/agranulocytose, såvel som trombocytopeni og anæmi, er sjældent set, og knoglemarvsdepression er også rapporteret. Det anbefales at monitorere det hvide blodlegemetal for at kunne detektere muligt leukopeni. Mere hyppig monitorering tilrådes i den initielle fase af behandlingen og hos patienter med nedsat nyrefunktion, samtidig kollagen sygdom (f.eks. lupus erythematosus eller sklerodermi) og for 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 incidens af angioødem hos patienter af negroid afstamning end hos patienter, der ikke er af negroid afstamning. Som med andre ACE-hæmmere kan ramipril være mindre effektiv til sænkning af blodtrykket hos patienter af negroid afstamning end hos patienter, der ikke er af negroid afstamning, sandsynligvis på grund af en højere prævalens af hypertension med lavt reninniveau hos den negroide, hypertensive population.

*Hoste*

Hoste er blevet rapporteret ved anvendelse af ACE-hæmmere, Det er typisk en non-produktiv, vedvarende hoste, der forsvinder ved ophør af behandlingen. ACE-hæmmerinduceret hoste skal betragtes som en differentialdiagnose til hoste.

Hjælpestoffer

*Lactose*

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption.

*Natrium*

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

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

Lægemidler, der øger risikoen for angioødem

Samtidig brug 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 opstartes før 36 timer efter den sidste dosis af sacubitril/valsartan. Sacubitril/valsartan må ikke opstartes før 36 timer efter den sidste dosis af ramipril.

Samtidig brug af ACE-hæmmere med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til en øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Kontraindicerede kombinationer

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

Forholdsregler for brug

*Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger*

Selvom serumkalium normalt forbliver inden for normalområdet, kan hyperkaliæmi opstå hos nogle patienter behandlet med ramipril. Kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til signifikante stigninger i serumkalium. Der skal også udvises forsigtighed, når ramipril bliver administreret samtidig med andre midler, der øger serumkalium, såsom trimethoprim og co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), da trimethoprim er kendt for at virke som et kaliumbesparende diuretikum, som amilorid. Derfor er kombinationen af ramipril med de ovennævnte lægemidler ikke anbefalet. Hvis samtidig brug er indiceret, skal de anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af serumkalium.

*Ciclosporin*

Hyperkaliæmi kan forekomme under samtidig brug af ACE-hæmmere og ciclosporin. Monitorering af serumkalium anbefales.

*Heparin*

Hyperkaliæmi kan forekomme under samtidig brug af ACE-hæmmere og heparin. Monitorering af serumkalium anbefales.

*Tacrolimus*

Hyperkaliæmi kan opstå; derfor kræves tæt monitorering af serumkalium.

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

*Antihypertensiva (f.eks. diuretika) og andre stoffer, der kan sænke blodtrykket (f.eks. nitrater, tricykliske antidepressiva, anæstetika, akut alkoholindtag, baclofen, alfuzosin,* *doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin)*

Forstærket risiko for hypotension er forventelig (se pkt. 4.2 for diuretika).

*Vasopressor sympatomimetika og andre stoffer (f.eks. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinephrin), der kan reducere den antihypertensive virkning af Ramipril "Teva"*

Der anbefales monitorering af blodtrykket.

*Allopurinol, immunosuppressiva, kortikosteroider, procainamid, cytostatika og andre stoffer, der kan ændre antallet af blodlegemer*

Øget risiko for hæmatologiske reaktioner (se pkt. 4.4).

*Lithiumsalte*

Udskillelsen af lithium kan reduceres med ACE-hæmmere, og derfor kan lithiumtoksicitet øges. Lithiumniveauet skal monitoreres.

*Antidiabetika, herunder insulin*

Hypoglykæmiske reaktioner kan opstå. Der anbefales monitorering af blodglukose.

*Nonsteroide antiinflammatoriske stoffer og acetylsalicylsyre*

Reduktionen af den antihypertensive virkning af ramipril er forventelig. Desuden kan samtidig behandling med ACE-hæmmere og NSAID’er føre til øget risiko for forværret nyrefunktion og øget kaliæmi.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

**Ramipril bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4) og er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3).**

Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenicitet ved eksponering for ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydig, men en let forøget risiko kan dog ikke udelukkes. Ved planlægning af graviditet bør patienten overgå til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, med mindre 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 (AIIRA) 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). Ved eksponering for ACE-hæmmere i andet eller tredje trimester, anbefales ultralydsscanning af fostrets nyrefunktion og kranium. Børn, hvis mødre har taget ACE-hæmmere, bør observeres nøje for hypotension, oliguri og hyperkaliæmi (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Da der ikke er tilstrækkelig information angående anvendelse af ramipril under amning (se pkt. 5.2), frarådes det at anvende ramipril, og der foretrækkes derfor alternativ behandling med 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. nogle 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. ved betjening af motorkøretøj eller maskiner).

Dette forekommer især ved starten af behandlingen, ved overgang 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**

Sikkerhedsprofilen for ramipril 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.

Hyppigheden af bivirkningerne er defineret ud fra følgende konvention:

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 enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres 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 trombo-cyttal |  | Knoglemarvsfejl, pancytopeni, hæmolytisk anæmi |
| *Immun­systemet* |  |  |  |  | Anafylaktiske eller anafylaktoide reaktioner, øget niveau af antinukleare antistoffer |
| *Det endokrine system* |  |  |  |  | Syndrom med uhensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon (Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion - SIADH) |
| *Metabolisme og ernæring* | Øget blodkalium | Anoreksi, nedsat appetit |  |  | Nedsat blodnatrium |
| *Psykiske forstyrrelser* |  | Nedtrykthed, angst, nervøsitet, rastløshed, søvnforstyrrelser inklusive somnolens | Forvirring |  | Opmærksomheds-forstyrrelser |
| *Nerve­systemet* | Hovedpine, svimmelhed | Vertigo, paræstesi, ageusi, dysgeusi | Tremor, balancefor­styrrelser |  | Cerebral iskæmi inklusive iskæmisk stroke og forbigående iskæmiske anfald, svækkelse af psy-komotoriske evner, brændende følelse, parosmi |
| *Øjne* |  | Synsfor­styrrelser, inklusive sløret syn | Konjunktivit |  |  |
| *Øre og labyrint* |  |  | Tinnitus, høre-forstyrrelser |  |  |
| *Hjerte* |  | Myokardiel iskæmi inklusive angina pectoris og myokardie­infarkt, takykardi, arrhytmia, palpitationer, perifert ødem |  |  |  |
| *Vaskulære sygdomme* | Ortostatisk hypotension, nedsat blodtryk, synkope | Rødmen | Vaskulær ste-nose, hyperperfusion, vaskulit |  | Raynauds syndrom |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Non-produktiv kildende hoste, bronchitis, sinusitis, dyspnø | Broncho­spasme, inklusive forværret asthma, nasal kongestion |  |  |  |
| *Mave-tarm-kanalen* | Gastrointesti­nal inflamma­tion, fordøjelses­forstyrrelser, ubehag i maven, dyspepsi, diarre, kvalme, opkastning | Pankreatit (rapporter med fatalt udfald med ACE-hæmmere er meget sjældent blevet indrappor­teret), stigning i pankreasenzymer, tyndtarmsangio­ødem, øvre abdomi-nalsmerter inklusive gastritis, for-stoppelse, tør mund | Tungebetæn-delse |  | Aftuøs stomatit |
| *Lever og galdeveje* |  | Stigning i leverenzymer og/eller stigning i konjugeret bilirubin | Kolestatisk gulsot, beskadigelse af leverceller |  | Akut leverinsufficiens 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, svedtendens | Eksfoliativ dermatit, urticaria, nedbrydning af negle | Fotosensibi­litetsreak­tioner | Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom, erythema multiforme, pemphigus, forværret psoriasis, psoriasiform dermatit eller lichenoid eksantem eller enantem, alopeci |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Muskelkram­per, myalgi | Artralgi |  |  |  |
| *Nyrer og urinveje* |  | Nyresvæk­kelse inklusive akut nyreinsuf­ficiens, øget urinsektretion, forværring af præeksisteren­de proteinuri, øget hæmuri, øget blodkreatinin |  |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  | Forbigående erektil dysfunktion, nedsat libido |  |  | Gynækomasti |
| *Almene symptomer og reaktioner på administra­tionsstedet* | Brystsmerter, udmattethed | Feber | Asteni |  |  |

Pædiatrisk population

Sikkerheden ved ramipril blev monitoreret hos 325 børn og unge i alderen 2-16 år i to kliniske studier. Hvor bivirkningernes egenskaber og sværhedsgrad svarede til dem for voksne, var hyppigheden ved følgende lidelser hos børn højere:

* Takykardi, tilstoppet næse og rhinitis, almindelig (dvs. ≥ 1/100 til < 1/10) hos pædiatriske patienter og ikke almindelig (dvs. ≥ 1/1.000 til < 1/100) hos voksne patienter.
* Konjunktivitis, almindelig (dvs. ≥ 1/100 til < 1/10) hos pædiatriske patienter og sjælden (dvs. ≥ 1/10.000 til < 1/1.000) hos voksne patienter.
* Tremor og urticaria, ikke almindelig (dvs. ≥ 1/1.000 til < 1/100) hos pædiatriske patienter og sjælden (dvs. ≥ 1/10.000 til < 1/1.000).

Den overordnede sikkerhedsprofil for ramipril hos pædiatriske patienter afviger ikke signifikant fra sikkerhedsprofilen for 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. Sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

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

Behandling

Patienten bør 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 alfa 1-adrenerge agonister eller angiotensin II (angiotensinamid). Den aktive metabolit af ramipril, ramiprilat, kan kun i ringe grad cleares fra cirkulation ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Ramiprilat, den aktive metabolit fra prodrug ramipril, hæmmer enzymet dipeptidyl­carboxypeptidase I (som er synonym med angiotensinkonverterende enzym, kininase II). I plasma og væv katalyserer dette enzym ændringen af angiotensin I til den aktive vasokonstriktorsubstans angiotensin II og også nedbrydningen af det aktive vasodilatator bradykinin. Nedsat angiotensin II-dannelse og hæmningen af bradykinin-nedbrydning fører til vasodilatation.

Da angiotensin II også stimulerer frigørelsen af aldosteron, forårsager ramiprilat en nedsættelse i aldosteronudskillelsen. Det gennemsnitlige respons på ACE-hæmmer­monoterapi var lavere hos hypertensive negroide (Afro-Caribbean) patienter (sædvanligvis en lav-renin hypertensiv befolkning) end hos patienter, der ikke var af negroid afstamning.

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 plasmaflow og den glomerulære filtrationsrate. Administration af ramipril til 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 effekt fra behandlingsstart med en enkelt dosis 1 til 2 timer efter oral administration. Maksimal effekt 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 to år.

Pludseligt ophør med ramipril giver ikke et hurtigt og kraftigt tilbageslag med stigning i blodtryk til følge.

Hjerteinsufficiens:

Ud over den konventionelle behandling med diuretika og eventuelt hjerteglykosider er ramipril vist effektiv hos patienter i New-York Heart Associations funktionelle klasser 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 øgede også neuroendokrin aktivering.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kardiovaskulær forebyggelse/nyrebeskyttelse

Der blev udført et forebyggende placebokontrolleret studie (HOPE-studiet), hvor ramipril blev tilføjet til standardbehandling hos mere end 9.200 patienter. Patienter med forhøjet risiko for kardiovaskulær sygdom efter enten aterotrombotisk kardiovaskulær sygdom (koronar hjertesygdom, slagtilfælde eller perifer vaskulær sygdom i anamnesen) eller diabetes mellitus med mindst en yderligere risikofaktor (dokumenteret mikroalbuminuri, hypertension, forhøjet total kolesterolniveau, lavdensitetslipoprotein-kolesterolniveau eller rygning) var omfattet af studiet.

Studiet viste, at ramipril statistisk signifikant reducerer forekomsten af myokardieinfarkt, død af kardiovaskulære årsager og slagtilfælde, alene og i kombination (primære kombinerede hændelser).

**HOPE-studiet: hovedresultater**

|  | Ramipril  (%) | Placebo  (%) | Relativ risiko (95 % konfidensinterval) | p-værdi |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Alle patienter** | **n = 4.645** | **n = 4.652** |  |  |
| **Primære 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 hvilken som helst 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 |
| Hospitalsindlæggelse på grund af ustabil angina | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87-1,10) | NS |
| Hospitalsindlæggelse på grund af hjerteinsufficiens | 3,2 | 3,5 | 0,88 (0,70-1,10) | 0,25 |
| Komplikationer på grund af diabetes | 6,4 | 7,6 | 0,84 (0,72-0,98) | 0,03 |

Et prædefineret understudie af HOPE, MICRO-HOPE-studiet, undersøgte virkningen af tilføjelse af 10 mg ramipril til det eksisterende medicinske regime versus placebo hos 3.577 patienter, der var mindst 55 år gamle (ingen øvre aldersgrænse), med overvægt af type 2-diabetes (og mindst en yderligere kardiovaskulær risikofaktor), normotensive eller hypertensive.

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

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

Den væsentligste analyse af patienter med den mest alvorlige proteinuri (dette lag blev afbrudt før tid grundet gavnlig virkning i ramiprilgruppen) viste, at gennemsnitsraten, hvormed GFR faldt pr. måned, 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).

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 renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles 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 apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Sekundær forebyggelse 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 efter en gennemsnitlig opfølgningstid på 15 måneder var dødeligheden hos ramiprilbehandlede patienter 16,9 %, og hos placebobehandlede patienter var den 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, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk studie med 244 pædiatriske patienter med hypertension (73 % primær hypertension) i alderen 6-16 år fik patienterne enten en lav dosis, medium dosis eller høj dosis af ramipril for at opnå plasma­koncentrationer af ramiprilat svarende til et dosisinterval for voksne på 1,25 mg, 5 mg og 20 mg baseret på kropsvægt. Efter 4 uger var ramipril ineffektiv ved slutpunktet til at nedsætte det systoliske blodtryk, men nedsatte det diastoliske blodtryk ved den højeste dosis. Både medium og høje doser af ramipril viste signifikant reduktion af både det systoliske og diastoliske blodtryk hos børn med bekræftet hypertension.

Denne effekt sås ikke i et 4-ugers dosiseskalerings-, randomiseret, dobbeltblindet studie med udtrapning med 218 pædiatriske patienter i alderen 6-16 år (75 % primær hypertension), i hvilket både det diastoliske og systoliske blodtryk viste en beskeden nedgang, men ikke en signifikant tilbagegang til baseline i alle tre testede doser: lav (0,625 mg-2,5 mg), medium (2,5 mg-10 mg) og høj (5 mg-20 mg) ramipril baseret på vægt. Ramipril havde ikke lineær dosisrespons hos den pædiatriske population i studiet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Ramipril bliver absorberet hurtigt efter oral administration gennem mave-tarm-kanalen: Maksimal plasmakoncentration for ramipril opnås inden for en time. Absorptionen er, baseret på urinopsamling, mindst 56 % og er ikke betydeligt influeret 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, eneste aktive metabolit af ramipril, opnås 2-4 timer efter indtagelse af ramipril. Steady state plasmakoncentration af ramiprilat efter en daglig dosering med sædvanlig dosis ramipril opnås omtrent på behandlingens fjerde dag.

Fordeling

Serumproteinbindingen af ramipril er omkring 73 % og omkring 56 % for ramiprilat.

Biotransformation

Ramipril bliver næsten fuldstændigt metaboliseret til ramiprilat, og til de tilsvarende diketopiperazinestere, diketopiperazinsyrer og gluconoriderne af ramipril og ramiprilat.

Elimination

Udskillelse af metabolitterne foregår primært renalt.

Plasmakoncentrationerne af ramiprilat falder polyfasisk. Grundet den potente mættelige binding til ACE og langsomme adskillelse fra enzymet, viser ramiprilat en forlænget terminal eliminationsfase ved meget lave plasmakoncentrationer.

Efter flere doser ramipril en gang daglig er den effektive halveringstid af ramiprilat-koncentrationerne 13-17 timer for 5-10 mg doser, og endnu længere for 1,25-2,5 mg doser. Denne forskel relateres til den mættelige kapacitet af enzymets binding til ramiprilat.

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

Renal udskillelse af ramiprilat er nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion, og renal clearance af ramiprilat er proportional med kreatininclearance. Det bevirker forhøjede plasmakoncentrationer af ramiprilat, som falder langsommere end hos patienter med normal nyrefunktion.

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

Metabolismen af ramipril til ramiprilat var forsinket hos patienter med nedsat leverfunktion, grundet formindsket aktivitet af leveresteraser, og således blev plasmakoncentrationen af ramipril hos disse patienter forøget. De maksimale koncentrationer af ramiprilat hos disse patienter er dog ikke forskellige fra dem set hos forsøgspersoner med normal leverfunktion.

*Amning*

En enkelt oral dosering af ramipril gav et ikke-detekterbart niveau af ramipril og dets metabolit i modermælk. Dog kendes virkningen af flere doser ikke.

Pædiatrisk population

Den farmakokinetiske profil af ramipril blev undersøgt hos 30 pædiatriske hypertensive patienter i alderen 2-16 år med en vægt > 10 kg. Efter doser på 0,05-0,5 mg/kg blev ramipril hurtigt og kraftigt metaboliseret til ramiprilat. Peak plasmakoncentrationer af ramiprilat forekom inden for 2-3 timer. Clearance af ramiprilat blev i høj grad korreleret med loggen af kropsvægt (p<0,01) samt med dosis (p<0,001). Clearance og fordelings­volumen steg med børnenes alder i hver dosisgruppe.

Dosis på 0,05 mg/kg hos børn opnåede eksponering, der var sammenlignelig med den hos voksne, der blev behandlet med ramipril 5 mg. Dosis på 0,2 mg/kg hos børn resulterede i eksponering højere end den maksimale dosis på 10 mg/dag hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Oral administration af ramipril er blevet vist ikke at medføre akut toksicitet hos gnavere og hunde.

Der blevet 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 den farmakodynamiske aktivitet af ramipril er der noteret udtalt forstørrelse af det nærglomerulære apparat hos hunde og aber fra daglige doser på 250 mg/kg/dag. Rotter, hunde og aber tolererede daglige doser på henholdsvis 2, 2,5 og 8 mg/kg/dag uden skadelige virkninger.

Irreversibel nyreskade er blevet observeret hos meget unge rotter efter en enkelt dosis ramipril.

Studier af reproduktionstoksikologi hos rotter, kaniner og aber afslørede ingen teratogene egenskaber.

Fertiliteten blev ikke hæmmet hos hverken han- eller hunrotter.

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

Omfattende mutagenicitetstestning med flere testsystemer har ikke givet nogen indikation af, at ramipril besidder mutagene eller genotoksiske egenskaber.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydrogenkarbonat

Lactosemonohydrat

Natriumcroscarmellose

Prægelatineret stivelse (fra majsstivelse)

Natriumstearylfumarat

Gul jernoxid (E172) (kun i tabletter a 1,25 mg, 2,5 mg og 5 mg)

Rød jernoxid (E172) (kun i tabletter a 5 mg)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

1,25 mg: 18 måneder.

2,5 mg, 5 mg og 10 mg: 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt og lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning (OPA/Al/PVC - Al)

Pakningsstørrelser: 7, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 50x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83a

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1,25 mg: 50230

2,5 mg: 50231

5 mg: 50232

10 mg: 50233

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. april 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. august 2023