

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Triatec 2,5 mg tabletter  
Triatec 5 mg tabletter  
Triatec 10 mg tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver tablett inneholder ramipril 2,5 mg  
Hver tablett inneholder ramipril 5 mg  
Hver tablett inneholder ramipril 10 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tabletter 2,5 mg  
Gulaktige til gule 8 x 4 mm store avlange tabletter med delestrek, preget med 2.5 og firmalogo på oversiden og HMR og 2.5 på undersiden. Tabletten kan deles i to like deler.

Tabletter 5 mg  
Lyserøde 8 x 4 mm store avlange tabletter med delestrek, preget med 5 og firmalogo på oversiden og HMP og 5 på undersiden. Tabletten kan deles i to like deler.

Tabletter 10 mg  
Hvite til nesten hvite 7 x 4,5 mm store avlange tabletter med delestrek, preget med HMO/HMO på oversiden. Tabletten kan deles i to like deler.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

- Behandling av hypertensjon.
- Kardiovaskulær profylakse: reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos pasienter 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

Det er anbefalt at Triatec tas til samme tid hver dag.

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

Triatec skal svelges med væske. Må ikke tygges eller knuses.

Ved behov for andre doser er andre legemidler tilgjengelig på markedet.

### Voksne

#### Diuretikabehandlede pasienter

Hypotensjon kan oppstå etter behandlingsstart med Triatec. 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 Triatec (se pkt. 4.4).

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

### *Hypertensjon*

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

Triatec 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 Triatec 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 dobles med intervaller på to til fire uker inntil man når ønsket blodtrykk; maksimal dose av Triatec må ikke overstige 10 mg daglig. Dosen gis vanligvis en gang daglig.

### *Kardiovaskulær forebygging*

#### Startdose

Anbefalt startdose av Triatec er 2,5 mg 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 ytterligere to til tre uker – å øke den opp til ønsket vedlikeholdsdose på 10 mg Triatec 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 Triatec en gang daglig.

#### Titring og vedlikeholdsdose

Dosen økes avhengig av hvor godt pasienten tolererer ramipril. Dobling av daglig dose 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 Triatec en gang daglig.

#### Titring og vedlikeholdsdose

Dosen økes avhengig av hvor godt pasienten tolererer ramipril. Dobling av daglig dose til 5 mg Triatec etter en til to uker og så til 10 mg etter ytterligere to til tre uker er anbefalt. Ønsket vedlikeholdsdosering er 10 mg en gang daglig.

*Hos pasienter med ikke-diabetisk nefropati definert ved makroproteinuri  $\geq 3$  g/dag.*

#### Startdose

Anbefalt startdose er 1,25 med Triatec 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

Triatec titreres ved dobling av dosen hver en til to uker opp til høyst 10 mg daglig. Det anbefales å dele den daglige dosen i to 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 med intervaller på en til tre dager. Vedlikeholdsdosen deles om mulig i 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 nedsatt nyrefunksjon skal bestemmes på grunnlag av kreatininclearance (se pkt. 5.2):

- hvis kreatininclearance er  $\geq 60$  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 Triatec kun startes opp under tett medisinsk overvåkning og høyeste daglig dose er 2,5 mg Triatec.

#### *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.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av ramipril hos barn har enda ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data for Triatec er beskrevet i punkt 4.8, 5.1, 5.2 og 5.3, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen 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)
- Samtidig bruk med sakubitril/valsartan-behandling (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Ekstrakorporeal behandling med kontakt mellom blod og negativt ladde overflater (se pkt. 4.5)
- Signifikant bilateral nyrearteriestenose eller nyrearteriestenose i den ene fungerende nyren.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Ramipril må ikke brukes av pasienter med hypotensive eller hemodynamisk ustabile tilstander.
- Samtidig bruk av Triatec og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Spesielle populasjoner

- *Graviditet:* Behandling med ACE-hemmere som ramipril eller angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRA) bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere/AIIRA anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Ved påvist graviditet bør behandling med ACE-hemmere/AIIRA avsluttes umiddelbart, og annen behandling startes hvis det anses som hensiktsmessig (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. blodtrykksmåling 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.

Generelt 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).

#### *-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.

#### *-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.

#### Angioødem

Angioødem er blitt rapportert hos pasienter behandlet med ACE-hemmere inklusive ramipril (se pkt. 4.8). Risikoen for angioødem (f.eks. hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten pustevansker) kan være økt hos pasienter som samtidig bruker legemidler som kan føre til angioødem som mTOR (mammalian target of rapamycin)-hemmere (f.eks. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildaglipatin eller neprilysin (NEP)-hemmere (slik som racecadotril). En kombinasjon av ramipril og sakubitril/valsartan er kontraindisert grunnet en økt risiko for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.5).

Ved angioødem skal Triatec 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 Triatec (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde abdominalsmerter (med eller uten kvalme og oppkast).

#### Anafylaktiske reaksjoner under desensitivisering

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

#### Overvåking av elektrolytter: Hyperkalemi

Hyperkalemi er observert hos noen pasienter behandlet med ACE-hemmere inklusive Triatec. Pasienter som har risiko for å utvikle hyperkalemi inkluderer de med nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år), ukontrollert diabetes mellitus, eller de som bruker kaliumsalter, kaliumsparende diuretika eller andre legemidler som øker kalium i plasma, eller forhold som dehydrering, akutt hjertedekompensasjon, metabolsk acidose. Hvis samtidig behandling med legemidlene nevnt over er vurdert hensiktsmessig, anbefales regelmessig måling av serumkalium (se pkt. 4.5).

#### Overvåking av elektrolytter: Hyponatremi

SIADH-syndrom («Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone», uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon) med påfølgende hyponatremi har blitt observert hos noen pasienter behandlet med ramipril. Det anbefales at serumnivået av natrium måles regelmessig hos eldre og hos andre pasienter som har risiko for å utvikle 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 andre ACE-hemmere kan ramipril være mindre effektiv som antihypertensivum hos pasienter av afrikansk opprinnelse enn hos andre pasientgrupper, muligens 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, er vedvarende og stopper etter seponering. Hoste som er indusert av ACE-hemmere bør brukes som differensialdiagnose for hoste.

#### 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**

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).

## Kontraindiserte kombinasjoner

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

Ekstrakorporeal 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.

## Forsiktighetsregler ved bruk

*Kaliumsalter, heparin, kaliumsparende diuretika og andre legemidler som øker kaliumnivået i plasma (inkludert angiotensin II-antagonister, trimetoprim også i fast dosekombinasjon med sulfametoksazol, takrolimus, ciklosporin):* 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 Triatec:* 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 overvåkes.

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

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

*mTOR-hemmere eller vildagliptin:* Pasienter som samtidig bruker legemidler som mTOR-hemmere (f.eks. temsirolimus, everolimus, sirolimus) eller vildagliptin kan ha økt risiko for angioødem. Forsiktighet bør utvises ved oppstart av behandlingen (se pkt. 4.4).

*Neprilysin (NEP) hemmere:* En økt risiko for angioødem har blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og NEP-hemmere (som racecadotril) (se pkt. 4.4).

### *Sakubitril/valsartan*

Samtidig bruk av ACE-hemmere og sakubitril/valsartan er kontraindisert siden risikoen for angioødem øker.

## **4.6 Graviditet og amming**

### Graviditet

Triatec 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 alternativ behandling startes hvis det anses som hensiktsmessig.

Det er kjent at bruk av ACE-hemmere/ angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRA) under andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramniose, redusert beindannelse i hodeskallen) og toksisitet hos den nyfødte (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3 «Prekliniske sikkerhetsdata»). Ultralydundersøkelse av nyrene og hodeskallen er anbefalt dersom ACE-hemmere er blitt brukt under svangerskapets andre og tredje trimester. Nyfødte skal observeres nøye med hensyn til hypotensjon, oliguri og hyperkalemi hvis moren har brukt ACE-hemmere (se også pkt. 4.3 og 4.4).

### Amming

Ettersom informasjon vedrørende bruk av ramipril ved amming er utilstrekkelig (se pkt. 5.2) er Triatec 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 eller bruke maskiner**

Noen av bivirkningene (f.eks. symptomer på blodtrykksfall som svimmelhet) kan svekke pasientens konsentrasjons- 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**

### *Oppsummering av sikkerhetsprofilen*

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.

### *Tabellarisk liste over 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 ut fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

|                                               | Vanlige | Mindre vanlige | Sjeldne                                                                                                                              | Svært sjeldne | Ikke kjent                                    |
|-----------------------------------------------|---------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------|
| <u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u> |         | Eosinofili     | Redusert antall hvite blodceller (inkludert nøytropeni eller agranulocytose), antall røde blodceller, hemoglobin, antall blodplater. |               | Beinmargssvikt, pancytopeni, hemolytisk anemi |

|                                                     |                       |                                                                                                             |                             |  |                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>                |                       |                                                                                                             |                             |  | Anafylaktiske eller anafylaktoide reaksjoner, forhøyet antinukleær antistoff                                                                  |
| <u>Endokrine sykdommer</u>                          |                       |                                                                                                             |                             |  | Uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH-syndrom)                                                                           |
| <u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u> | Økning av serumkalium | Anoreksi, nedsatt appetitt                                                                                  |                             |  | Redusert serumnatrium                                                                                                                         |
| <u>Psykiatriske lidelser</u>                        |                       | Nedstemthet, angst, nervøsitet, rastløshet. Søvnforstyrrelse, inkludert somnolens                           | Forvirring                  |  | Endret oppmerksomhet                                                                                                                          |
| <u>Nevrologiske sykdommer</u>                       | Hodepine, svimmelhet  | Vertigo, parestesi, ageusia, dysgeusi                                                                       | Tremor, balanseforstyrrelse |  | Cerebral iskemi inkludert iskemisk slag og transitoriske iskemiske anfall, svekkede psykomotoriske evner, brennende følelse, endret luktesans |
| <u>Øyesykdommer</u>                                 |                       | Synsforstyrrelser inkludert sløret syn                                                                      | Konjunktivitt               |  |                                                                                                                                               |
| <u>Sykdommer i øre og labyrint</u>                  |                       |                                                                                                             | Svekket hørsel, tinnitus    |  |                                                                                                                                               |
| <u>Hjertesykdommer</u>                              |                       | Myokardiskemi inkludert angina pectoris eller hjerteinfarkt, takykardi, arytmi, hjertebank og perifert ødem |                             |  |                                                                                                                                               |
| <u>Karsykdommer</u>                                 | Hypotensjon,          | Rødme                                                                                                       | Vaskulær                    |  | Raynauds                                                                                                                                      |

|                                                               |                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                      |                                             |                             |                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               | ortostatisk blodtrykksfall, synkope                                                                            |                                                                                                                                                                                                                      | stenose, hypoperfusjon, vaskulitt           |                             | fenomen                                                                                                                                                                                            |
| <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, abdominalt 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, munntørhet | Glossitt                                    |                             | Aftøs stomatitt                                                                                                                                                                                    |
| <u>Sykdommer i lever og galleveier</u>                        |                                                                                                                | Økt nivå av leverenzym og/eller konjugert bilirubin                                                                                                                                                                  | Kolestatisk ikterus, hepatocellulær skade   |                             | Akutt leversvikt, kolestatisk eller cytolytisk hepatitt (unntaksvis fatalt)                                                                                                                        |
| <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 | Foto-sensitivitets-reaksjon | 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>Sykdommer i</u>                                            |                                                                                                                | Nedsatt                                                                                                                                                                                                              |                                             |                             |                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                   |                                  |                                                                                                                                                        |        |  |             |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--|-------------|
| <u>nyre og urinveier</u>                                          |                                  | nyrefunksjon, inkludert akutt nyresvikt. Økt urinmengde, forverring av allerede eksisterende proteinuri, økning av serumurea, økning av serumkreatinin |        |  |             |
| <u>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</u>                 |                                  | Forbigående erektil impotens, nedsatt libido                                                                                                           |        |  | Gynekomasti |
| <u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjon sstedet</u> | Brystsmerter, tretthet (fatigue) | Feber                                                                                                                                                  | Asteni |  |             |

#### 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, men ”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, men ”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](http://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.

### Behandling

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 alfa<sub>1</sub>-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: C09AA05.

#### 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 vasodilasjon. 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 (reduert 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 aterotrombotisk 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<br>(95 %<br>konfidensintervall) | p-verdi             |
|----------------------------------------|----------|---------|------------------------------------------------|---------------------|
|                                        | %        | %       |                                                |                     |
| <b>Alle pasienter</b>                  | n=4645   | N=4652  |                                                |                     |
| <b>Primære kombinerte hendelser</b>    | 14,0     | 17,8    | 0,78 (0,70-0,86)                               | <0,001              |
| Myokardinfarkt                         | 9,9      | 12,3    | 0,80 (0,70-0,90)                               | <0,001              |
| Kardiovaskulær død                     | 6,1      | 8,1     | 0,74 (0,64-0,87)                               | <0,001              |
| Hjerneslag                             | 3,4      | 4,9     | 0,68 (0,56-0,84)                               | <0,001              |
| <b>Sekundære endepunkt</b>             |          |         |                                                |                     |
| Død, uavhengig av årsak                | 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               |
| Sykehusinnleggelse pga. ustabil angina | 12,1     | 12,3    | 0,98 (0,87-1,10)                               | Ikke<br>signifikant |
| Sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt    | 3,2      | 3,5     | 0,88 (0,70-1,10)                               | 0,25                |
| Komplikasjoner relatert til diabetes   | 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 3577 pasienter  $\geq 55$  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-blindet, 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  $< 3$  g/24 timer) eller alvorlig proteinuri ( $\geq 3$  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. fordelingsfordelen 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 doubling 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-aldosteronsystemet (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 2000 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 aktive 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.

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.

*Amning:*

En enkel oral dose ramipril ga ikke målbart nivå av ramipril og dennes metabolitt i brystmelk.

Effekten av gjentatte doser er imidlertid ikke kjent.

*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. Irreversibel nyreskade har blitt observert hos veldig unge rotter som har fått en enkeldose ramipril.

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.

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**

*Tabletter 2,5 mg*  
Hypromellose  
Maisstivelse, pregelatinisert  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Natriumstearyl fumarat  
Jernoksid, gult (E 172)

*Tabletter 5 mg*  
Hypromellose  
Maisstivelse, pregelatinisert  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Natriumstearyl fumarat  
Jernoksid, rødt (E 172)

*Tabletter 10 mg*  
Hypromellose  
Maisstivelse, pregelatinisert  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Natriumstearyl fumarat

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

2,5 mg: pakninger med 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletter i PVC/Alu blister

5 mg: pakninger med 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletter i PVC/Alu blister

10 mg: pakninger med 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletter i PVC/Alu blister

2,5 mg: 500 tabletter i brun type III (Ph Eur) glassflaske med HDPE skrukork

5 mg: 500 tabletter i brun type III (Ph Eur) glassflaske med HDPE skrukork

10 mg: 28, 56, 500 tabletter i brun type III (Ph Eur) glassflaske med HDPE skrukork

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi-Aventis Norge AS

Postboks 133  
1325 Lysaker  
Tlf. 67 10 71 00

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

Tabletter 2,5 mg: 8066  
Tabletter 5 mg: 8067  
Tabletter 10 mg: 8068

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 02.01.1995  
Dato for siste fornyelse: 31.03.2012

**10. OPPDATERINGSDATO**

29.06.2021