

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ramiliv 2,5 mg tabletter
Ramiliv 5 mg tabletter
Ramiliv 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING:

Ramiliv 2,5 mg
Varje tablett innehåller 2,5 mg ramipril.

Ramiliv 5 mg
Varje tablett innehåller 5 mg ramipril.

Ramiliv 10 mg
Varje tablett innehåller 10 mg ramipril.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Ramiliv 2,5 mg
Gulaktiga till gulspräckliga, runda, bikonvexa och odragerade tabletter med 7 mm diameter.

Ramiliv 5 mg
Rosaspräckliga, runda, bikonvexa och odragerade tabletter med 7 mm diameter.

Ramiliv 10 mg
Vita eller nästan vita, runda och bikonvexa tabletter med 7 mm diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

- Behandling av hypertoni.
- Kardiovaskulär prevention: reduktion av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos patienter med:
 - etablerad aterotrombotisk kardiovaskulär sjukdom (tidigare kranskärslsjukdom, stroke eller perifer vaskulär sjukdom) eller
 - Diabetes med minst en kardiovaskulär riskfaktor (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).
- Behandling av njursjukdom:
 - Begynnande glomerulär diabetesnefropati, definierad som förekomst av mikroalbuminuri.
 - Manifest glomerulär diabetesnefropati definierad som makroproteinuri hos patienter med minst en kardiovaskulär riskfaktor (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).
 - Manifest glomerulär icke-diabetisk nefropati definierad som makroproteinuri ≥ 3 g/dag (se avsnitt 5.1).
- Behandling av symtomatisk hjärtsvikt.

- Sekundärprevention efter akut hjärtinfarkt: reduktion av mortalitet efter den akuta fasen av en hjärtinfarkt hos patienter med kliniska tecken på hjärtsvikt när behandlingen påbörjas > 48 timmar efter akut hjärtinfarkt.

4.2. Dosering och administreringssätt

Dosering

Oral användning.

Det rekommenderas att Ramiliv tas vid samma tidpunkt varje dag.

Ramiliv kan tas före, till eller efter måltider eftersom födointag inte påverkar biotillgängligheten (se avsnitt 5.2).

Ramiliv skall sväljas med vätska. Ramiliv får ej tuggas eller krossas eftersom det kan ha en obehaglig smak.

Ramiliv kan inte delas i lika doser. Vid dosering som inte kan uppnås med Ramiliv finns andra läkemedelsprodukter med andra styrkor av ramipril tillgängliga.

Vuxna

Diuretika-behandlade patienter

Hypotension kan förekomma i början av behandlingen med Ramiliv; detta inträffar mer sannolikt hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika. Försiktighet rekommenderas därför eftersom dessa patienter kan få vätske- och/eller saltbrist.

Diuretika ska om möjligt sättas ut 2 till 3 dagar innan behandling med Ramiliv påbörjas (se avsnitt 4.4).

Hos hypertensiva patienter där diuretikabehandlingen inte avbryts, ska behandling med Ramiliv inledas med en dos om 1,25 mg. Njurfunktion och serumkalium ska monitoreras. Därefter bör dosen av Ramiliv justeras enligt målblodtrycket.

Hypertoni

Dosen bör anpassas individuellt i överensstämmelse med patientprofilen (se avsnitt 4.4) och blodtryckskontrollen.

Ramiliv kan användas i monoterapi eller i kombination med andra grupper av antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Startdos

Ramiliv ska sättas in gradvis med en rekommenderad initialdos på 2,5 mg dagligen. Patienter med ett kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system kan uppleva ett överdrivet blodtrycksfall efter den första dosen. En startdos om 1,25 mg rekommenderas till sådana patienter och behandlingen ska inledas under medicinsk övervakning (se avsnitt 4.4).

Titring och underhållsdos

Dosen kan dubblas med två- till fyraveckorsintervall för att successivt nå målblodtrycket; maximal tillåten dos av Ramiliv är 10 mg dagligen. Dosen administreras vanligtvis en gång dagligen.

Kardiovaskulär prevention

Startdos

Rekommenderad initialdos är 2,5 mg Ramiliv en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Beroende på patientens tolerans av den aktiva substansen ska dosen ökas gradvis. Det rekommenderas

att dosen dubblas efter en till två veckors behandling och att den efter ytterligare två till tre veckor ökas till mål- och underhållsdosen 10 mg Ramiliv dagligen.

Se också dosering för diuretikabehandlade patienter ovan.

Behandling av njursjukdom

Hos patienter med diabetes och mikroalbuminuri (se avsnitt 4.3, 4.4., 4.5 och 5.1).

Startdos

Rekommenderad initialdos är 1,25 mg ramipril en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Beroende på patientens tolerans av den aktiva substansen ska dosen ökas gradvis. Det rekommenderas att den dagliga engångsdosen dubblas till 2,5 mg efter två veckor och efter ytterligare två veckor till 5 mg.

Hos patienter med diabetes och minst en kardiovaskulär risk (se avsnitt 4.3, 4.4., 4.5 och 5.1).

Startdos

Rekommenderad initialdos är 2,5 mg Ramiliv en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Beroende på patientens tolerans av den aktiva substansen ska dosen ökas gradvis. Det rekommenderas att dygnsdosen dubblas till 5 mg Ramiliv efter en eller två veckor och sedan till 10 mg Ramiliv efter ytterligare två eller tre veckor. Måldosen är 10 mg dagligen.

För patienter med icke-diabetisk nefropati definierad som förekomst av makroalbuminuri ≥ 3 g/dag

Startdos

Rekommenderad initialdos är 1,25 mg ramipril en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Beroende på patientens tolerans av den aktiva substansen ska dosen ökas gradvis. Det rekommenderas att dygnsdosen dubblas till 2,5 mg två veckor och sedan till 5 mg efter ytterligare två veckor.

Symtomatisk hjärtsvikt

Startdos

Hos patienter som är stabiliserade på diuretikabehandling rekommenderas en initialdos på 1,25 mg.

Titring och underhållsdos

Ramiliv ska titreras genom att dosen dubblas varje eller varannan vecka upp till en maximal dygnsdos på 10 mg. Två administreringstillfällen per dag är att föredra.

Sekundärprevention efter akut hjärtinfarkt och med hjärtsvikt

Startdos

48 timmar efter en hjärtinfarkt hos en kliniskt och hemodynamiskt stabil patient, är startdosen 2,5 mg två gånger dagligen i tre dagar. Om initialdosen inte tolereras ska 1,25 mg två gånger per dag ges i två dagar innan dosen ökas till 2,5 mg och 5 mg två gånger dagligen. Om dosen inte kan ökas till 2,5 mg två gånger dagligen ska behandlingen sättas ut.

Se även dosering för diuretikabehandlade patienter ovan.

Titring och underhållsdos

Dygnsdosen ökas successivt genom att dosen dubblas i intervaller om en till tre dagar upp till måloch underhållsdosen 5 mg två gånger dagligen. Där så är möjligt delas underhållsdosen upp på två administreringstillfällen.

Om dosen inte kan ökas till 2,5 mg två gånger dagligen ska behandlingen sättas ut. Tillräcklig erfarenhet från behandling av patienter med grav (NYHA IV) hjärtsvikt direkt efter hjärtinfarkt saknas fortfarande. Om beslut tas att behandla dessa patienter, rekommenderas att behandlingen inleds med 1,25 mg en gång dagligen och att särskild försiktighet iakttas vid eventuell dosökning.

Särskilda patientgrupper

Särskilda patientgrupper (se avsnitt 4.3, 4.4., 4.5 och 5.1).

Dygnsdos hos patienter med nedsatt njurfunktion bör baseras på kreatinin-clearance (se avsnitt 5.2);

- om kreatinin-clearance är ≥ 60 ml/min, är det inte nödvändigt att justera initialdosen (2,5 mg/dag); maximal dygnsdos är 10 mg;
- om kreatinin-clearance är mellan 30-60 ml/min, är det inte nödvändigt att justera initialdosen (2,5 mg/dag); maximal dygnsdos är 5 mg;
- om kreatinin-clearance är mellan 10-30 ml/min, är initialdosen 1,25 mg/dag och maximal dygnsdos är 5 mg;
- hos hypertensiva patienter som hemodialyseras; ramipril är obetydligt dialyserbart; initialdosen är 1,25 mg/dag och den maximala dygnsdosen är 5 mg; läkemedlet ska administreras några timmar efter genomförd hemodialys.

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2)

Hos patienter med nedsatt leverfunktion får behandling med Ramiliv endast inledas under noggrann medicinsk övervakning. Maximal tillåten dygnsdos är 2,5 mg Ramiliv.

Äldre

Initiala doser bör vara lägre och efterföljande dositering bör göras mer gradvis på grund av en större risk för biverkningar särskilt hos mycket gamla och sköra patienter. En reducerad initialdos på 1,25 mg ramipril bör övervägas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ramipril för barn har ännu inte fastställts. Tillgänglig information för Ramiliv finns i avsnitt 4.8, 5.1, 5.2 och 5.3, men ingen specifik dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra ACE-hämmare (Angiotensin-Converting Enzyme).
- Angioödem i anamnesen (ärfteleg, idiopatisk eller på grund av tidigare angioödem med ACE-hämmare eller AIIRA).
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5).
- Signifikant bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure.
- 2:a och 3:e trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Ramipril får inte användas hos patienter med hypotensiva eller hemodynamiskt instabila tillstånd.
- Samtidig användning av Ramiliv och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4. Varningar och försiktighet

Särskilda patientgrupper

Graviditet: ACE-hämmare såsom ramipril eller Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare/AIIRA anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare/AIIRA avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Patienter med särskild risk för hypotension

- Patienter med ett starkt aktivt renin-angiotensin-aldosteronsystem

Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system löper risk för ett akut, uttalat blodtrycksfall och försämring av njurfunktionen på grund av ACE-hämning, speciellt när en ACE-hämmare eller samtidigt givet diuretikum ges för första gången eller vid första dosökning.

Signifikant aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan förväntas och medicinsk övervakning inkluderande monitorering av blodtryck är nödvändigt, t.ex. hos::

- patienter med grav hypertension
- patienter med dekompenenserad kronisk hjärtsvikt
- patienter med hemodynamiskt relevant in- eller utflödeshinder till vänsterkammaren (t.ex. aortaeller mitralisklaffstenos)
- patienter med unilateral njurartärstenos vid en andra fungerande njure
- patienter med vätske- eller saltbrist eller där sådan riskerar att utvecklas (inkluderande patienter som behandlas med diuretika)
- patienter med levercirros och/eller ascites
- patienter som genomgår större operation eller under anestesi med medel som ger hypotension.

Generellt rekommenderas att dehydrering, hypervolemi eller saltbrist korrigeras innan behandlingen inleds. (Hos patienter med hjärtsvikt måste en sådan korrigerings dock noggrant vägas mot risken för volymöverbelastning).

- Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

- Övergående eller ihållande hjärtsvikt efter hjärtinfarkt

- Patienter med risk för kardiell eller cerebral ischemi i händelse av akut hypotension.

I den initiala fasen av behandlingen krävs noggrann medicinsk övervakning.

Äldre

Se avsnitt 4.2.

Kirurgi

Det rekommenderas att behandling med ACE-hämmare såsom ramipril upphör en dag innan planerad kirurgi, om möjligt.

Monitorering av njurfunktion

Njurfunktion ska utredas innan och under behandling och dosen bör justeras utefter njurfunktion, särskilt under de första behandlingsveckorna. Särskilt noggrann monitorering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns en risk för försämring av njurfunktion, speciellt hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller efter en njurtransplantation.

Angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som har behandlas med ACE-hämmare inklusive ramipril (se avsnitt 4.8). Risken för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägar eller tunga, med eller utan andningsförsämring) kan öka hos patienter som tar samtidiga läkemedel som kan orsaka angioödem, såsom m-TOR (mammalian target of rapamycin) hämmare (t.ex. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin eller neprilysin (NEP)-hämmare (såsom racekadotril). Samtidig användning av ramipril och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Om angioödem inträffar ska behandlingen med ramipril avbrytas.

Akut behandling ska påbörjas omedelbart. Patienten bör läggas in på sjukhus för observation under minst 12 – 24 timmar till dess att symtomen helt har försvunnit.

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare inklusive Ramiliv (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade magsmärtor (med eller utan illamående eller kräkningar).

Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering

Sannolikheten för och svårighetsgraden av anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner på insektsgift och andra allergener ökar vid samtidig behandling med ACE-hämmare. Ett tillfälligt utsättande av Ramiliv innan hyposensibilisering bör övervägas.

Elektrolytmonitorering: Hyperkalemi

Hyperkalemi har observerats hos patienter som behandlas med ACE-hämmare inklusive Ramiliv. De som riskerar att utveckla hyperkalemi är patienter med nedsatt njurfunktion, ålder (> 70 år), okontrollerad diabetes mellitus, eller patienter som använder kaliumsalter, kaliumsparande diuretika och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium, samt tillstånd såsom dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabol acidosis. Om samtidig behandling med ovan nämnda substanser bedöms lämplig, rekommenderas regelbundna mätningar av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Elektrolytmonitorering: Hyponatremi

Syndrom av inadekvat ADH-sekretion (SIADH) och efterföljande hyponatremi har observerats hos vissa patienter som behandlas med ramipril. Det rekommenderas att serumnatriumnivåerna kontrolleras regelbundet hos äldre och patienter med risk för hyponatremi.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, samt trombocytopeni och anemi har setts i sällsynta fall, även benmärgsdepression har rapporterats.

Kontroll av leukocytstatus rekommenderas för att upptäcka möjlig leukopeni. Tätare kontroller rekommenderas i den initiala fasen av behandlingen samt hos patienter med försämrad njurfunktion, patienter med samtidig bindvävssjukdom (t ex SLE eller skleroderma) eller patienter som behandlas med andra läkemedel som kan orsaka förändringar i blodbildningen (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Etniska skillnader

ACE-hämmare orsakar angioödem i högre grad hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Liksom andra ACE-hämmare kan ramipril vara mindre effektivt på att sänka blodtrycket hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Detta kan bero på en högre prevalens hypertension med låga renin-nivåer i den svarta hypertensiva patientgruppen.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan är vanligen torr, ihållande och

försvinner efter avslutande av behandling. Hosta som uppkommit på grund av användning av ACE-hämmare skall tas i beaktande som en differentialdiagnos vid hosta.

Ramiliv innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill 'natriumfritt'.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensinaldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Kontra-indicerade kombinationer

Samtidig användning av ACE-hämmare och sakubitil/valsartan är kontraindicerad eftersom det ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4). Behandling med ramipril får inte påbörjas förrän 36 timmar efter den sista dosen av sakubitil/valsartan. Behandling med sakubitil/valsartan får inte påbörjas förrän 36 timmar efter den sista dosen av Ramiliv.

Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor såsom högpermeabla dialysmembran eller hemofiltration med vissa högpermeabla membran (t.ex. polyakrylnitril) och LDL-afäres med dextransulfat pga. ökad risk för svåra anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling är nödvändig, bör möjligheten till annan typ av dialysmembran eller annan klass av antihypertensiv behandling tas i beaktande.

Försiktighet vid samtidigt intag

Kaliumsalter, heparin, kaliumsparande diuretika och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium (inklusive angiotensin II-hämmare, trimetoprim och i fast doskombination med sulfametoxazol, takrolimus, ciklosporin): Hyperkalemi kan uppträda, därför krävs noggrann kontroll av serumkalium.

Antihypertensiva läkemedel (t.ex. diuretika) och andra substanser med blodtryckssänkande potential (t.ex. nitrater, tricykliska antidepressiva, anestetika, akut alkoholintag, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Förstärkning av risk för hypotension kan förväntas (se avsnitt 4.2 för diuretika)

Sympatomimetiska vasopressorer och andra substanser (t.ex. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin) som kan reducera den antihypertensiva effekten av Ramiliv: Blodtryckskontroll rekommenderas.

Allopurinol, immunsuppressiva läkemedel, kortikosteroider, prokainamid, cytostatika och andra substanser som kan ändra antalet blodceller: Ökad sannolikhet för hematologiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Litiumsalter: ACE-hämmare kan minska utsöndringen av litium, vilket kan leda till litiumtoxicitet. Litiumnivåer måste kontrolleras.

Antidiabetesmedel inklusive insulin: Hypoglykemiska reaktioner kan inträffa. Blodssockerkontroll rekommenderas.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och acetylsalicylsyra: En minskad antihypertensiv effekt av Ramiliv kan förväntas. Samtidig behandling med ACE-hämmare och NSAID kan även leda till ökad risk för försämrad njurfunktion och ökning av kalemi.

m-TOR-hämmare eller DPP-IV-hämmare: En ökad risk för angioödem är möjlig hos patienter som samtidigt tar läkemedel såsom mTOR-hämmare (t.ex. temsirolimus, everolimus, sirolimus) eller vildagliptin. Försiktighet bör iaktas när behandling inleds (se avsnitt 4.4).

Neprilysin (NEP)-hämmare: En ökad risk för angioödem har rapporterats vid samtidig användning av ACE-hämmare och NEP-hämmare (neutral endopeptidashämmare) såsom racekadotril (se avsnitt 4.4).
Sakubitril/valsartan: Samtidig användning av ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom det ökar risken för angioödem.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ramiliv bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4) och är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas. Det är känt att behandling med ACE-hämmare och AIIRA under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se 5.3 prekliniska säkerhetsuppgifter). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni, oligori och hyperkalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

På grund av otillräcklig information angående användning av ramipril vid amning (se avsnitt 5.2), rekommenderas inte ramipril utan alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil vid amning är att föredra, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa biverkningar (t.ex. tecken på blodtrycksfall såsom yrsel) kan försämra koncentrations- och reaktionsförmågan och utgör därmed en risk i situationer där dessa förmågor är särskilt viktiga (t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner). Detta kan inträffa särskilt i början av behandlingen, eller när byte sker från andra beredningar. Efter den första dosen eller påföljande dosökning är det inte tillrådligt att köra bil eller hantera maskiner på flera timmar.

4.8 Biverkningar

Ramiprils säkerhetsprofil inkluderar ihållande torrhosta och biverkningar relaterade till hypotension. Allvarliga biverkningar inkluderar angioödem, hyperkalemi, nedsatt njur- eller leverfunktion, pankreatit, svåra hudreaktioner och neutropeni/agranulocytos.

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande system:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och</i>		Eosinofili	Minskat antal		Benmärgsdepression

<i>lymfsystemet</i>			vita blodkroppar (inklusive neutropeni eller agranulocytos), minskat antal röda blodkroppar, minskat hemoglobin, minskat antal blodplättar		pancytopeni, hemolytisk anemi
<i>Immunsystemet</i>					Anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, ökning i antinukleära antikroppar
<i>Endokrina systemet</i>					Syndrom med inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ökat blodkalium	Anorexi, minskad aptit			Minskat blodnatrium
<i>Psykiska störningar</i>		Nedstämdhet, oro, nervositet, rastlöshet, sömnstörningar inklusive somnolens	Förvirring		Uppmärksamhetsstörning
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk, yrsel	Svindel, parastesi, ageusi, dysgeusi	Tremor, balansstörning		Cerebral ischemi inklusive ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack, försämring av psykomotorisk förmåga, brännande känsla, parosmi
<i>Ögon</i>		Visuella störningar inklusive dimsyn	Konjunktivit		
<i>Öron och balansorgan</i>			Försämrad hörsel, tinnitus		
<i>Hjärtat</i>		Myokardisk ischemi inklusive angina pectoris eller myokardinfarkt, takykardi, arytm, palpitationer, perifert ödem			
<i>Blodkärl</i>	Hypotension, ortostatiskt blodtrycksfall, synkope	Blodvallningar	Vaskulär stenosis, hypoperfusion, vaskulit		Raynauds fenomen
<i>Andningsvägar, bröstorg och</i>	Rethosta, bronkit, sinusit, dyspné	Bronkospasm inklusive försämrad			

<i>mediastinum</i>		astma, täppt näsa			
<i>Magtarmkanalen</i>	Gastrointestinal inflammation, matsmältningsbesvär, bukobehag, dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar	Pankreatit (mycket sällsynta fall av dödlig utgång har rapporterats med ACE-hämmare), ökade pankreasenzymer, angioödem i tunntarmen, övre magsmärtor inklusive gastrit, förstoppning, muntorrhet	Glossit		Aftös stomatit
<i>Lever och gallvägar</i>		Ökning av leverenzymer och/eller konjugerat bilirubin	Kolestatisk gulsot, hepatocellulär skada		Akut leversvikt, kolestatisk eller cytolytisk hepatit (fatal utgång har varit mycket sällsynt).
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Hudutslag, särskilt makulopapulära	Angioödem; i mycket sällsynta fall kan obstruktion i luftvägarna pga. angioödem få en dödlig utgång, pruritus, hyperhidros	Exfoliativ dermatit, urtikari, onykolys	Ljuskänslighetsreaktion	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, pemfigus, förvärrad psoriasis, psoriasiform dermatit, pemfigoida eller lichenoida exantern och enantern, alopeci
<i>Njurar och urinvägar</i>		Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, ökad urinproduktion, förvärring av tidigare proteinuri, ökning av blodurea och blodkreatinin			
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Muskelspasmer, myalgi	Artralgi			
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Övergående erektil impotens, minskat libido			Gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället</i>	Bröstsmärta, trötthet	Pyrexia	Asteni		

Pediatrisk population

Säkerheten av ramipril har kontrollerats på 325 barn och ungdomar, i åldrarna 2-16 år, i 2 kliniska studier. Karaktären och svårigheten av biverkningarna liknar de hos vuxna men frekvensen av följande biverkningar är högre hos barn:

Takykardi, nästäppa, rinit "vanligt" (dvs. $\geq 1/100$ till $< 1/10$) i pediatrik population medan det är "mindre vanligt" (dvs. $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) i vuxen population.

Konjunktivit ”vanligt” (dvs. $\geq 1/100$ till $< 1/10$) i pediatriisk population medan det är ”sällsynt” (dvs. $\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$) i vuxen population.

Tremor och urtikaria ”mindre vanligt” (dvs. $\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$) i pediatriisk population medan det är ”sällsynt” (dvs. $\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$) i vuxen population.

Den sammanlagda säkerhetsprofilen för ramipril hos pediatriiska patienter skiljer sig inte signifikant från säkerhetsprofilen hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar.

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9. Överdoser

Symtom

Symtom associerade med överdosering av ACE-hämmare kan innefatta häftig perifer vasodilatation (med uttalad hypotension, chock), bradykardi, störningar i elektrolytbalansen samt njursvikt.

Behandling

Patienten bör monitoreras noggrant och behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande. Föreslagna åtgärder inkluderar primär avgiftning (magsköljning, administrering av adsorberande medel) och åtgärder för att återställa hemodynamisk stabilitet, inkluderande administrering av alfa-1-adrenerga agonister eller angiotensin-II (angiotensinamid). Ramiprilat, den aktiva metaboliten av ramipril, extraheras mycket lite från blodet via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, enkla; ATC-kod: C09AA05

Verkningsmekanism

Ramiprilat, den aktiva metaboliten av prodrugen ramipril, hämmar enzymet dipeptidylkarboxipeptidas I (synonym: angiotensin-converting enzyme; kininas II). I plasma och vävnad katalyserar det här enzymet omvandlingen av angiotensin I till den aktiva vasokonstriktor-substansen angiotensin II, liksom det katalyserar nedbrytningen av den aktiva vasodilatatorn bradykinin.

Minskad angiotensin-II-bildning och hämning av bradykinin-nedbrytning leder till vasodilatation.

Eftersom angiotensin II även stimulerar frisättningen av aldosteron, orsakar ramiprilat en minskning av aldosteron-sekretion. Det genomsnittliga svaret på monoterapi med ACE-hämmare var lägre hos svarta (afrokaribiska) hypertensiva patienter (vanligtvis en hypertensiv population med lågt renin) än hos icke svarta patienter.

Farmakodynamiska effekter

Antihypertensiv effekt:

Administrering av ramipril minskar det perifera kärlmotståndet. Generellt är det inte några större förändringar av det renala plasmaflödet eller glomerulär filtrationshastighet. Administrering av ramipril till hyperteniker medför en blodtryckssänkning i liggande och stående ställning utan en kompensatorisk ökning av hjärtfrekvensen. Hos de flesta patienter ses den blodtryckssänkande effekten av en engångsdos inom 1-2 timmar efter oral administrering. Maximal effekt av en

engångsdos erhålls vanligtvis efter 3-6 timmar efter oral administrering. Durationen av den antihypertensiva effekten av en engångsdos är vanligtvis 24 timmar.

Den maximala antihypertensiva effekten av ramipril vid fortsatt behandling visar sig oftast efter 3 till 4 veckor. Det har visats att den antihypertensiva effekten bibehålls under långtidsterapi som varar i 2 år.

Abrupt utsättande av ramipril orsakar inte en snabb och häftig ökning av blodtrycket.

Hjärtsvikt:

Som tillägg till konventionell behandling med diuretika och eventuellt hjärtglykosider, har ramipril visat sig vara effektivt hos patienter med New York Heart Association klass II-IV. Läkemedlet har gynnsamma effekter på härthemodynamik (minskar vänster och höger kammarfyllnadstryck, minskar totalt perifert kärlmotstånd, ökar hjärtminutvolymen och förbättrar hjärtindex).

Det minskade även neuroendokrin aktivering.

Klinisk effekt och säkerhet

Kardiovaskulär prevention/nefroprotektion

I en preventiv placebokontrollerad studie (HOPE-studien), gavs ramipril som tillägg till standardterapi till mer än 9200 patienter. Patienter med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom till följd av antingen aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (kranskärlssjukdom, stroke eller perifer vaskulär sjukdom i anamnesen) eller diabetes mellitus med minst en ytterligare riskfaktor (dokumenterad mikroalbuminuri, hypertoni, förhöjt totalt kolesterol, sänkt HDL-kolesterol eller cigarettbruk) inkluderades i studien.

Studien visade att ramipril statistiskt signifikant minskar incidensen av hjärtinfarkt, kardiovaskulär död och stroke, ensamt eller i kombination (primärt kombinerade händelser).

HOPE-studien: Huvudsakliga resultat

Alla patienter	Ramipril %	Placebo %	Relativ risk (95 % konfidensintervall)	p-värde
	n = 4 645	N = 4 652		
Primära kombinerade händelser	14,0	17,8	0,78 (0,70–0,86)	< 0,001
<i>Hjärtinfarkt</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70–0,90)	< 0,001
<i>Kardiovaskulär död</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	< 0,001
<i>Stroke</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	< 0,001
Sekundära end-points				
<i>Dödsfall oavsett orsak</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005
<i>Behov av revaskularisering</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
<i>Sjukhusinläggning pga. instabil angina</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,10)	NS
<i>Sjukhusinläggning pga. hjärtsvikt</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70–1,10)	0,25
<i>Komplikationer relaterade till diabetes</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

MICRO-HOPE-studien, en fördefinierad understudie från HOPE undersökte effekten av ett tillägg av ramipril 10 mg till nuvarande behandlingsregim jämfört med placebo hos 3577 patienter 55 år eller äldre (utan någon övre åldersgräns), med en majoritet med typ-2-diabetes (och minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor), normotensiva eller hypertensiva.

Den primära analysen visade att 117 (6,5 %) av deltagare som fick ramipril och 149 (8,4 %) som fick placebo utvecklade manifest nefropati, vilket motsvarar ett RRR på 24 %; 95 % KI [3–40], p = 0,027.

REIN-studien, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper syftade till att utvärdera effekten av ramiprilbehandling på försämringstakten av glomerulär

filtrationshastighet (GFR) hos 352 normotensiva eller hypertensiva patienter (18-70 år) som led av mild (genomsnittlig urinproteinutsöndring >1 och <3 g/24 timmar) eller svår proteinuri (≥ 3 g/24 timmar) pga. kronisk icke-diabetisk nefropati. Båda subgrupperna stratifierades prospektivt. Studien avbröts i förtid hos patienter med den svåraste formen av proteinuri eftersom en överväldigande nytta sågs i ramiprilgruppen. Huvudanalysen av den här subgruppen visade att medeltakten av GFR-försämring per månad var lägre med ramipril än med placebo; -0,54 (0,66) jämfört med -0,88 (1,03) ml/min/månad, $p=0,038$. Skillnaden mellan grupperna var alltså 0,34 [0,03-0,65] per månad och ungefär 4 ml/min/år; 23,1 % av patienterna i ramipril-gruppen nådde det sekundära kombinerade effektmåttet att dubbla serumkreatininkoncentrationen från studiestart och/eller terminal njursjukdom (ESRD) (behov av dialys eller njurtransplantation) jämfört med 45,5% i placebogruppen ($p=0,02$).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Sekundär prevention efter akut hjärtinfarkt

AIRE-studien inkluderade mer än 2000 patienter med övergående/ihållande kliniska tecken på hjärtsvikt efter dokumenterad hjärtinfarkt. Ramiprilbehandlingen påbörjades 3 till 10 dagar efter den akuta hjärtinfarkten. Studien visade att efter en uppföljningstid på i medeltal 15 månader var mortaliteten hos ramiprilbehandlade patienter 16,9 % och hos placebobehandlade patienter 22,6 %. Detta innebär en absolut mortalitetsreduktion på 5,7 % och en relativ riskreduktion på 27 % (95 % KI [11–40 %]).

Pediatrisk population

I en randomiserad, dubbel-blind, klinisk studie innefattande 244 pediatrika patienter med hypertension (73 % primär hypertension), i åldrarna 6–16 år, fick patienterna ramipril. Ramipril gavs utifrån barnens kroppsvikt antingen i låg dos, medeldos eller hög dos för att uppnå plasmakoncentrationer av ramiprilat motsvarande vuxen-dos-intervall om 1,25 mg, 5 mg och 20 mg. I slutet på den fjärde veckan var ramipril ineffektivt med avseende på endpoint - sänkt systoliskt blodtryck, däremot sänktes diastoliskt blodtryck vid högsta dos. Både medel- och höga doser av ramipril visade en signifikant sänkning av både systoliskt och diastoliskt blodtryck hos barn med bekräftad hypertension.

Denna effekt sågs inte i en 4 veckors dosökande, randomiserad, dubbel-blind utsättningsstudie på 218 pediatrika patienter i åldrarna 6–16 år (75 % primär hypertension), där både diastoliskt och systoliskt

blodtryck uppvisade modest "rebound" men ej statistiskt signifikant tillbakagång till baseline när samtliga tre dosnivåer (låg dos (0,625–2,5 mg), medeldos (2,5–10mg) eller hög dos (5 mg–20 mg), baserade på vikt, testades. Ramipril hade ingen linjär dos-respons i den pediatrika population som studerades.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ramipril absorberas snabbt från mag-tarmkanalen efter oral administrering; maximala plasmakoncentrationer av ramipril nås inom en timme. Baserat på urinmätning är absorptionen minst 56 % och påverkas inte signifikant av föda i mag-tarmkanalen. Biotillgängligheten av den aktiva metaboliten ramiprilat efter oral administrering av 2,5 mg respektive 5 mg ramipril är 45 %. Maximala plasmakoncentrationer av ramiprilat, ramiprils enda aktiva metabolit, nås efter 2-4 timmar efter intag av ramipril. Vid dosering en gång dagligen med vanliga doser av ramipril nås steady state-koncentrationer av ramiprilat i plasma ungefär på den fjärde behandlingsdagen.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för ramipril är ungefär 73 % och för ramiprilat ungefär 56 %. Ramipril metaboliseras nästan fullständigt till ramiprilat, och till diketopiperazin-ester, diketopiperazin-syra, samt glukuroniderna av ramipril och ramiprilat.

Elimination

Metaboliterna utsöndras primärt via njurarna.

Plasmakoncentrationer av ramiprilat minskar polyfasiskt. På grund av dess potenta, mättnadsbara bindning till ACE och långsamma dissociation från enzymet, uppvisar ramiprilat en förlängd terminal eliminationsfas vid väldigt låga plasmakoncentrationer.

Efter multipla doser ramipril administrerade en gång dagligen var den effektiva halveringstiden för ramiprilat-koncentrationer 13–17 timmar för doserna på 5–10 mg och längre för de lägre doserna på 1,25–2,5-mg. Den här skillnaden beror på enzymets mättningsbara kapacitet att binda ramiprilat.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Renal utsöndring av ramiprilat är minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och renalt ramiprilat-clearance är proportionellt relaterat till kreatinin-clearance. Detta ger en ökning av plasmakoncentrationen av ramiprilat, vilken minskar mer långsamt än hos patienter med normal njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos patienter med nedsatt leverfunktion var metaboliseringen av ramipril till ramiprilat förlångsammad, på grund av minskad aktivitet hos lever-esteraser, och plasmanivåerna av ramipril hos dessa patienter var ökade. Maximala koncentrationer av ramiprilat hos dessa patienter skiljer sig dock inte från de som ses hos patienter med normal leverfunktion.

Amning

En oral engångsdos ramipril gav en odetekterbar nivå ramipril och dess metabolit i bröstmjölkl. Effekten av multipla doser är dock inte känd.

Pediatrik population

Ramiprils farmakokinetiska profil studerades på 30 pediatrika hypertensiva patienter, i åldrarna 2–16 år och med en vikt > 10 kg. Ramipril metaboliserades snabbt och i stor utsträckning till ramiprilat efter doser om 0,05 till 0,2 mg/kg.

Den maximala koncentrationen av ramiprilat i plasma påträffas inom 2–3 timmar. Clearance för ramiprilat är starkt korrelerat med kroppsviktens log-värde ($p < 0,01$) liksom till dosen ($p < 0,001$). Clearance och distributionsvolym ökade med stigande barnålder inom varje dosgrupp.

Dosen om 0,05 mg/kg till barn uppnådde exponeringsnivåer jämförbara med dem för vuxna behandlade med ramipril 5 mg.

Dosen om 0,2 mg/kg till barn resulterade i exponeringsnivåer högre än den maximalt rekommenderade dosen på 10 mg per dag till vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Oral administrering av ramipril har inte uppvisat akut toxicitet hos gnagare och hundar.

Studier med kronisk oral administrering har gjorts på råttor, hundar och apor. Indikationer på plasmaelektrolytskiftet och förändringar i blodbilden har setts hos 3 arter. Som ett uttryck på ramiprils farmakodynamiska aktivitet har en uttalad förstoring av den juxtaglomerulära apparaten noterats hos hund och apa vid dagliga doser på 250 mg/kg/dag. Råttor, hundar och apor tolererade dagliga doser på 2, 2,5 respektive 8 mg/kg/dag utan skadliga effekter.

Reproduktionstoxikologi-studier på råtta, kanin och apa påvisade inte några teratogena egenskaper.

Fertiliteten försämrades inte varken hos han- eller honråttor.

Administrering av ramipril till honråttor under dräktighet och digivning gav upphov till irreversibel njurskada (dilatering av njurbäckenet) hos avkomman vid dagliga doser på 50 mg/kg kroppsvikt eller högre.

Omfattande mutagenicitetstestning med flera olika testsystem har inte givit någon indikation på att ramipril har mutagena eller genotoxiska egenskaper.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ramiliv 2,5 mg
Hydroxipropylcellulosa
Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse
Mannitol (E 421)
Pregelatiniserad stärkelse
Gul järnoxid (E172)
Natriumstearylfumarat

Ramiliv 5 mg
Hydroxipropylcellulosa
Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse
Mannitol (E421)
Pregelatiniserad stärkelse
Röd järnoxid (E172)
Natriumstearylfumarat

Ramiliv 10 mg
Hydroxipropylcellulosa
Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse
Mannitol (E421)
Pregelatiniserad stärkelse
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Ramiliv 2.5 mg, Ramiliv 5 mg
2 år

Ramiliv 10 mg

3 år

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Ramiliv 10 mg

Denna läkemedelsprodukt kräver inga särskilda förvaringsförhållanden med avseende på temperatur. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus.

Ramiliv 2.5 mg, Ramiliv 5 mg

Förvaras vid högst 30 °C i originalförpackningen för att skydda mot ljus.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Kartong med OPA-Al-PVC/Al blister med 10 eller 14 tabletter

Förpackningsstorlekar:

2,5 mg och 5 mg: 28, 30, 56, 100, 250 och 500 tabletter

10 mg: 28, 30, 100, 250 och 500 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion:

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ANTIBIOTICE SA

1 Valea Lupului Street, Iasi 707410,

Rumänien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ramiliv 2.5 mg: MTnr 63024

Ramiliv 5 mg: MTnr 63025

Ramiliv 10 mg: MTnr 63026

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-05-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-28