

Ramipril Krka

M R F

KRKA

Tablett 10 mg

(Vita till vitaktiga avlånga platta tabletter. Dimensioner: 5,5 x 11,0 mm.)

ACE-hämmare

Aktiv substans:

Ramipril

ATC-kod:

C09AA05

Läkemedel från KRKA omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Ramipril Krka tablett 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg och 10 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-02-25.

Indikationer

Behandling av hypertoni:

Kardiovaskulär prevention: reduktion av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos patienter med:

- etablerad aterotrombotisk kardiovaskulär sjukdom (tidigare kranskärlssjukdom, stroke, eller perifer vaskulär sjukdom) eller
- diabetes med minst en kardiovaskulär riskfaktor

Behandling av njursjukdom:

- Begynnande glomerulär diabetesnefropati, definierad som förekomst av mikroalbuminuri,
- Manifest glomerulär diabetesnefropati definierad som makroproteinuri hos patienter med minst en kardiovaskulär riskfaktor,
- Manifest glomerulär icke-diabetisk nefropati definierad som makroproteinuri ≥ 3 g/dag.

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.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot andra ACE-hämmare (Angiotensin-Converting Enzyme).
- Angioödem i anamnesen (ärfteleg, idiopatisk eller på grund av tidigare angioödem med ACE-hämmare eller AIIRA).
- Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor.

- Signifikant bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure.
- 2:a och 3:e trimestern av graviditeten.
- Ramipril får inte användas hos patienter med hypotensiva eller hemodynamiskt instabila tillstånd.
- Samtidig användning av Ramipril Krka och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Ramipril Krka får inte initieras förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan.

Dosering

Dosering

Vuxna

Diuretika-behandlade patienter

Hypotoni kan förekomma i början av behandlingen med Ramipril Krka; 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 Ramipril Krka påbörjas.

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

Hypertoni

Dosen bör anpassas individuellt i överensstämmelse med patientprofilen och blodtryckskontrollen.

Ramipril Krka kan användas i monoterapi eller i kombination med andra grupper av antihypertensiva läkemedel.

Startdos

Ramipril Krka ska sättas in gradvis med en rekommenderad startdos 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.

Titring och underhållsdos

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

Kardiovaskulär prevention

Startdos

Rekommenderad startdos är 2,5 mg ramipril en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Beroende på patientens tolerans av den aktiva substansen ska dos en 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 ramipril dagligen.

Se också dosering för diuretikabehandlade patienter ovan.

Behandling av njursjukdom

Hos patienter med diabetes och mikroalbuminuri:

Startdos

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

Titring och underhållsdos

Beroende på patientens tolerans av den aktiva substansen ska dos en 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 riskfaktor

Startdos

Rekommenderad startdos är 2,5 mg ramipril en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

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

Hos patienter med icke-diabetisk nefropati definierad som makroproteinuri ≥ 3 g/dag

Startdos

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

Titring och underhållsdos

Beroende på patientens tolerans av den aktiva substansen ska dos en ökas gradvis. Det rekommenderas att dygnsdosen dubblas till

2,5 mg ramipril efter två veckor och sedan till 5 mg ramipril efter ytterligare två veckor.

Symtomatisk hjärtsvikt

Startdos

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

Titration och underhållsdos

Ramipril Krka 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 startdosen 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.

Titration och underhållsdos

Dygnsdosen ökas successivt genom att dosen dubblas i intervaller om en till tre dagar upp till mål- och underhållsdosen 5 mg två gånger dagligen.

Om det 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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dygnsdos hos patienter med nedsatt njurfunktion bör baseras på kreatinin-clearance;

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ramipril Krka hos barn har ännu inte fastställts. Tillgängliga data för Ramipril Krka finns beskriva i andra avsnitt, någon specifik dos kan dock inte rekommenderas.

Administreringssätt

Oral användning.

Det rekommenderas att Ramipril Krka tas vid samma tidpunkt varje dag.

Ramipril Krka kan tas före, till eller efter måltider eftersom födointag inte påverkar biotillgängligheten.

Ramipril Krka tabletter skall sväljas med vätska. De får ej tuggas eller krossas.

Varningar och försiktighet

Särskilda patientgrupper

Graviditet

ACE-hämmare så som ramipril eller angiotensin

II-receptorblockerare (AIIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet.

Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare/AIIIRAs anses

nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ blodtrycksbehandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad

för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare/AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Patienter med särskild risk för hypotoni

Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system

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 hypertoni
- patienter med dekompenenserad kronisk hjärtsvikt
- patienter med hemodynamiskt relevant in- eller utflödeshinder till vänsterkammaren (t ex aorta- eller 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 hypotoni.

Generellt rekommenderas att dehydrering, hypovolemi 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.

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 hypotoni

I den initiala fasen av behandlingen krävs noggrann medicinsk övervakning.

Äldre patienter

Se avsnitt Dosering.

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. Det finns en risk för försämring av njurfunktion, speciellt hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller efter en njurtransplantation.

Angioödem

Angioödem (t ex svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) har rapporterats hos patienter som har behandlats med ACE-hämmare inklusive ramipril.

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem.

Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av ramipril. Behandling med ramipril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan.

Samtidig behandling med läkemedel såsom racekadotril, mTOR- (mammalian target of rapamycin) hämmare (t ex temsirolimus, everolimus, sirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t ex svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning).

Försiktighet bör iakttas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Om angioödem inträffar ska behandlingen med Ramipril Krka 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 Ramipril Krka. 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 Ramipril Krka före hyposensibilisering bör övervägas.

Elektrolytmonitorering: Hyperkalemi

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. 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 patienter som tar andra aktiva substanser associerade med ökat serumkalium (t ex heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare) eller tillstånd såsom dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabol acidosis. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptor-blockerare och ovan nämnda substanser bör användas med försiktighet hos

patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras.

Elektrolytmonitorering: Hyponatremi

Syndrom med 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 de tillstånd som anges ovan.

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 blodbilden.

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 hypertoni 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.

Ramipril Krka innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d v s är näst intill "natriumfritt".

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-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS.

Kontraindicerade kombinationer

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem.

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-aferes med dextransulfat pga. ökad risk för svåra anafylaktoida reaktioner. 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, takrolimus, ciklosporin): Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med ramipril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t ex spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iakttas när ramipril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av ramipril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

Ciklosporin: Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin: Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Antihypertensiva läkemedel (t ex diuretika) och andra substanser som kan sänka blodtrycket (t ex nitrater, tricykliska antidepressiva

medel, anestetika, akut alkoholintag, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Förstärkning av risk för hypotoni kan förväntas (se avsnitt Dosering för diuretika).

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

Allopurinol, immunosuppressiva läkemedel, kortikosteroider, prokainamid, cytostatika och andra substanser som kan ändra antalet blodceller: Ökad sannolikhet för hematologiska reaktioner.

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

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

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

Racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) eller vildagliptin: Det kan finnas en ökad risk för angioödem hos patienter som samtidigt tar läkemedel såsom

racekadotril, mTOR-hämmare (t ex temsirolimus, everolimus, sirolimus) eller DPP-IV-hämmaren vildagliptin. Försiktighet bör iakttas när behandling inleds.

Graviditet

Ramipril Krka rekommenderas inte under graviditetens första trimester och är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester.

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.

Behandling med ACE-hämmare/Angiotensin II-receptorblockerare (AIIRA) under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). 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, oliguri och hyperkalemi.

Amning

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

Trafik

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.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande system:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

- Mycket sällsynta (< 1/10 000)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blod och lymfsystemet</i>		Eosinofili	Minskat antal vita blodkroppar (inklusive neutropeni eller agranulocytos), minskat antal röda blodkroppar, minskat hemoglobin, minskat antal blodplättar		Benmärgs depression, pancytopeni, hemolytisk anemi
<i>Immunsystemet</i>					Anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, ökning i

					antinukleära antikroppar
Endokrina systemet					Syndrom med inadekvat ADH-sekretion (SIADH)
Metabolism och nutrition	Ökat blodkalium	Anorexi, minskad aptit			Minskat blodnatrium
Psykiska störningar		Nedstämdhet, oro, nervositet, rastlöshet, sömnstörningar inklusive somnolens	Förvirring		Uppmärksamhetsstörning
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Svindel, parestesi, agnosi, dysgeusi	Tremor, balansstörning		Cerebralischemi inklusive ischemisk stroke och transitorisk attack, försämring av psykomotorisk förmåga,

					brännande känsla, parosmi
Ögon		Visuella störningar inklusive dimsyn	Konjunktivit		
Öron och balansorgan			Försämrad hörsel, tinnitus		
Hjärtat		Myokardisk ischemi inklusive angina pectoris eller hjärtinfarkt, takykardi, arytmier, palpitationer, perifert ödem			
Blodkärl	Hypotoni, ortostatiskt blodtrycksfall, synkope	Blodvallningar.	Vaskulär stenosis, hypoperfusion, vasculit		Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstorg	Torrrethosta, bronkit, sin	Bronkospasm inklusive			

<i>och media stinum</i>	usit, dyspn é	försämrad astma, täppt näsa			
<i>Magtarmk analen</i>	Gastrointe stinal infla mmation, matsmältn ingsbesvär , bukobeha g, dyspeps i, diarré, illamåend e, kräkningar	Pankreatit (mycket sällsynta fall av dödlig utgång har rapportera ts med AC E-hämmar e), ökade pankcrease nzymer, a ngioödem i tunntarme n, övre magsmärt a inklusive gastrit, förstoppni ng, munto rrhet	Glossit		Aftös stom atit
<i>Lever och gallvägar</i>		Ökning av leverenzy mer och/eller konjugerat bilirubin	Kolestatisk gulsot, hepatocell ulär skada		Akut lever svikt, kolestatisk eller cytolytisk hepatit (fa

					tal 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, urtikaria, onkolys	Ljuskänslighetsreaktioner	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, pemfigus, förvärrad psoriasis, psoriasiform dermatit, pemfigoida eller lichenoida exanter och enanter, alopeci
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Muskelspasmer, myalgi	Artralgi			

<i>Njurar och urinvägar</i>		Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, ökad urinvolymer, förvärring av etablerad proteinuri, ökning av blodurea, ökning av blodkreatinin			
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtlar</i>		Övergående erektil impotens, minskat libido			Gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	Bröstmärta, 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 pediatrik 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 pediatrik population medan det är "sällsynt" (dvs. $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) i vuxen population.

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

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

Behandling

Patienten bör övervakas 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.

Farmakodynamik

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

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 avsevärt. Generellt förekommer inte några större förändringar av det renala plasmaflödet eller den glomerulära filtrationshastigheten. Administrering av ramipril till hypertoniker medför en blodtryckssänkning i liggande och stående ställning utan en kompensatorisk ökning av hjärtfrekvensen.

Hos de flesta patienter börjar den antihypertensiva effekten 1-2 timmar efter oral administrering av en engångsdos. Den maximala effekten för en engångsdos uppnås vanligen 3-6 timmar efter oral administrering. Den antihypertensiva effekten för en engångsdos varar vanligen 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 hjärthemodynamik (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 aterotrombotisk kardiovaskulär sjukdom (kranskärlssjukdom, stroke eller perifer vaskulär sjukdom i anamnesen) eller diabetes mellitus med minst en ytterligare riskfaktor (dokementerad mikroalbuminuri, hypertoni, förhöjt totalkolesterol, sänkt HDL-kolesterol eller cigarettökning) 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: huvudresultat

	Ramipril	Placebo	Relativ risk (95 % konfid ensintervall)	p-värde
	%	%		
Alla patienter	n=4,645	N=4,652		
Primära kom binerade hän delser	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Hjärtinfarkt</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70-0,90)</i>	<i><0,001</i>
<i>Kardiovaskul är död</i>	<i>6,1</i>	<i>8,1</i>	<i>0,74 (0,64-0,87)</i>	<i><0,001</i>
<i>Stroke</i>	<i>3,4</i>	<i>4,9</i>		<i><0,001</i>

			0,68 (0,56-0,84)	
Sekundära endpoints				
<i>Död 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 substudie från HOPE, undersökte effekterna av 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 deltagarna 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 ramiprilgruppen 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 %]).

Pediatrik population

I en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad 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 (2,5-10 mg) eller hög dos (5 mg-20 mg), baserade på vikt, testades. Ramipril hade ingen linjär dos-respons i den pediatrika population som studerades.

Farmakokinetik

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 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 %.

Metabolism

Ramipril metaboliseras nästan fullständigt till ramiprilat, och till diketopiperazin-ester, diketopiperazin-syra, samt glukuroniderna av ramipril och ramiprilat.

Elimination

Metaboliterna utsöndras huvudsakligen 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

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

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 med 10 mg ramipril gav odetekterbara nivåer av ramipril och dess metabolit i bröstmjölks. Effekten av multipla doser är dock inte känd.

Pediatrisk population

Ramiprils farmakokinetiska profil studerades på 30 pediatriska 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 g. Dosen om 0,2 mg/kg till barn resulterade i exponeringsnivåer högre än den maximalt rekommenderade dosen på 10 mg per dag till vuxna.

Prekliniska uppgifter

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 plasmaelektrolyt-skiften 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.

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

Fertiliteten försämrades 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.

Irreversibla njurskador har observerats hos mycket unga råttor vilka givits ramipril som engångsdos.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje tablett innehåller 1,25 mg ramipril.

Varje tablett innehåller 2,5 mg ramipril.

Varje tablett innehåller 5 mg ramipril.

Varje tablett innehåller 10 mg ramipril.

Hjälpämne med känd effekt:

	1,25 mg tabl etter	2,5 mg table tter	5 mg tablett er	10 mg tablet ter
Laktos	75,53 mg	150,86 mg	91,65 mg	183,54 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se nedan.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat (E500)

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium

Pregelatiniserad majsstärkelse

Natriumstearylfumarat

Gul järnoxid (E172) – endast i 2,5 mg och 5 mg tabletter

Röd järnoxid (E172) – endast i 5 mg tabletter.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för ramipril är framtagen av företaget Sanofi AB för Ramipril Winthrop, Tazko,

*Tazko mite, Triatec, Triatec®, Triatec® H.O.P.,
Triatec® Start, Triatec® comp, Triatec® comp mite*

Miljörisk: Användning av ramipril har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Ramipril är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Ramipril har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

*Ramipril is a prodrug. Since all data referenced is for the prodrug ramipril, this risk assessment is for the prodrug and not the active metabolite, ramiprilat.

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.0173 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 126.246404 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10
(Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green algae, Desmodesmus subspicatus:

Acute toxicity:

EC₅₀ 72 h (biomass): > 100 000 µg/L

EC₅₀ 72 h (growth inhibition): >100 000 µg/L

(Protocol: OCDE Test Guideline 201)

(Ref II)

Pseudokirchneriella subcapitata

Acute toxicity:

EC₅₀ 72 h: > 100 000 µg/L

NOEC 72 h: > 100 000 µg/L

(Protocol: OCDE Test Guideline 201)

(Ref VIII)

Pseudomonas putida

Acute toxicity:

EC₅₀ 16 h: > 1 000 000 µg/L

(Protocol: DIN 38412 T.8)

(Ref IX)

Water flea, Daphnia magna:

Acute toxicity:

EC₅₀ 48 h (survival): > 100 000 µg/L

(Protocol: OCDE Test Guideline 202)

(Ref III)

Chronic toxicity:

EC₅₀ 21 days (reproduction): > 100 000 µg/L

NOEC 21 days (reproduction): ≥ 100 000 µg/L

NOEC 21 days (mortality): ≥ 100 000 µg/L

(Protocol: OCDE Test Guideline 211)

(Ref X)

Zebrafish, Brachydanio rerio:

LC₅₀ 96 h (mortality): > 100 000 µg/L

(Protocol: OECD 203)

(Ref IV)

Zebrafish embryos, Danio rerio:

LC₅₀ 96 h (mortality): > 100 000 µg/L

(Protocol: OECD 236)

(Ref XI)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 100 000/1000 = 100 µg/L

The PNEC (µg/L) was calculated using results from the most sensitive acute toxicity endpoint and an assessment factor of 1000 (at least one short-term L(E)C50 from each of three trophic levels). Green algae, daphnia and fish were equally sensitive, all with an E(L)C₅₀ above 100 000 µg/L.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0173/100 = 0.000173

PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase: *"Use of ramipril has been considered to result in insignificant environmental risk."*

Degradation

Biotic degradation

Ready biodegradability:

Test results showed $> 20\%$ degradation in 28 days.

(Protocol: OECD Test Guideline 301A; method of analysis DOC decrease)

According to OECD guidelines, Ramipril is not readily biodegradable yet inherently biodegradable.

(Ref V)

Justification of chosen degradation phrase:

Ramipril failed to pass the ready degradation test according to OECD criteria, hence *"Ramipril is potentially persistent"*

Bioaccumulation

The substance has a low potential to bioaccumulation, as indicated by a calculated $\log K_{ow}$ of 3.77 (Hansch Leo method) (Ref VI).

Excretion

After oral administration, cleavage (primarily in the liver) of the ester group converts ramipril to its active di-acid metabolite, ramiprilat. Other metabolites identified are the diketopiperazine ester, the diketopiperazine acid, and the glucuronides of ramipril and ramiprilat, all of which are inactive. About 60 % of the parent drug and its metabolites are eliminated in the urine, and about 40 % is found in the feces. The absolute bioavailabilities of ramipril and ramiprilat were 28 % and 44 %, respectively, when 5 mg of

oral ramipril was compared with the same dose of ramipril given intravenously. Less than 2 % of the administered dose is recovered in urine as unchanged ramipril. (Ref VI)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements>
- II. Internal report, Aventis Pharma Deutschland: Growth Inhibition Test with Fresh Water Algae (*Desmodesmus subspicatus*). OECD 201. Report # PT02-0045, July 2002.
- III. Internal report, Aventis Pharma Deutschland Acute Toxicity Study on *Daphnia*. OECD 202. Report # PT02-0044, June 2002.
- IV. Internal report, Hoechst: Acute Toxicity Study on Zebra Fish. OECD 203. Report # 94.0289, July 1994.
- V. Internal report, Hoechst: Study of Biodegradability of Ramipril, OECD 301B. Report # 94-0057-41, October 1994.
- VI. Ramipril Safety Data Sheet: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, February 2012.
- VII. Internal report, Aventis Pharma Deutschland: Growth Inhibition Test with Fresh Water Algae (*Desmodesmus subspicatus*). OECD 201. Report # PT02-0045, July 2002.
- VIII. Internal report, Ibacon GmbH Germany: Growth Inhibition Test with Fresh Water Algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*). OECD 201. Study # 135561210, August 2018.
- IX. Internal report, Hoechst: Activated sludge respiration inhibition testing of Ramipril, DIN 38412 T.8. Report # 94-0057-13, October 1994.

- X. Internal report, Ibacon GmbH Germany, Semi-static reproduction study on Daphnia. OECD 211. Study #135561221, September 2018.
- XI. Internal report, Ibacon GmbH Germany, Acute Toxicity Study on Danio rerio embryos. OECD 236. Study #135561238, November 2018.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

1,25 mg tabletter: 2 år

2,5 mg, 5 mg, 10 mg tabletter: 3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 1,25 mg Vita till vitaktiga avlånga platta tabletter.

Dimensioner: 4,0 x 8,0 mm.

100 tablett(er) blister, 154:51, F

30 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*

Tablett 2,5 mg Gula avlånga platta tabletter. Dimensioner: 5,0 x 10,0 mm.

30 tablett(er) blister, 186:18, F

100 tablett(er) blister, 154:51, F

Tablett 5 mg rosa avlånga platta tabletter

30 tablett(er) blister, 137:95, F

100 tablett(er) blister, 122:62, F

Tablett 10 mg Vita till vitaktiga avlånga platta tabletter.

Dimensioner: 5,5 x 11,0 mm.

100 tablett(er) blister, 277:67, F