**Rimal** *(ramiprilum, amlodipinum)*. **Skład i postać:** Każda kapsułka twarda zawiera odpowiednio 5 mg ramiprylu i 5 mg amlodypiny, 5 mg ramiprylu i 10 mg amlodypiny, 10 mg ramiprylu i 5 mg amlodypiny lub 10 mg ramiprylu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu w każdej z prezentacji). **Wskazania:** Rimal jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie - Dorośli: Zalecana dawka dobowa to jedna kapsułka o określonej mocy. Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Dawkę poszczególnych substancji czynnych należy dostosować oddzielnie, w zależności od stanu pacjenta i uzyskiwanych wartości ciśnienia tętniczego. Jeśli konieczna okaże się zmiana dawkowania, należy indywidualnie dostosować dawkę amlodypiny i ramiprylu, a po określeniu nowych dawek można zastosować produkt Rimal w odpowiedniej mocy. Maksymalna dawka dobowa wynosi jedną kapsułkę o mocy 10 mg + 10 mg. Pacjenci leczeni diuretykami: Zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów ze względu na możliwość utraty płynów i (lub) elektrolitów. Należy monitorować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Szczególne grupy pacjentów - Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie ramiprylem można rozpocząć wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza, a maksymalna dawka ramiprylu wynosi 2,5 mg na dobę. Produktu Rimal nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: W celu określenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dawkę ramiprylu i amlodypiny należy dostosowywać oddzielnie (szczegółowy opis ustalania dawek – patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych dla produktów zawierających pojedyncze substancje czynne). Rimal jest zalecany wyłącznie u pacjentów, u których podczas ustalania dawki podtrzymującej ramiprylu optymalna okazała się dawka nie mniejsza niż 5 mg. Dobową dawkę ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy określić na podstawie klirensu kreatyniny: klirens kreatyniny >60 ml/min - nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobowa wynosi 10 mg; klirens kreatyniny 30-60 ml/min - nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg; klirens kreatyniny 10 - <30 ml/min - dawka początkowa to 1,25 mg, a maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg; pacjenci z nadciśnieniem tętniczym poddawani dializoterapii - ramipryl ulega dializie w małym stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg; produkt leczniczy należy podawać kilka godzin po zakończeniu dializy. Amlodypina nie ulega dializie, dlatego też należy zachować ostrożność stosując ją u pacjentów poddawanych dializoterapii. W trakcie leczenia produktem leczniczym Rimal należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. W przypadku pogorszenia czynności nerek, podawanie produktu Rimal należy przerwać, a wchodzące w jego skład substancje czynne podawać w odpowiednio dostosowanych dawkach. Pacjenci w podeszłym wieku: Dawkę produktu złożonego należy określić po rozpoczęciu leczenia mniejszymi niż zazwyczaj dawkami poszczególnych substancji czynnych, które należy dostosowywać bardziej stopniowo ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rimal u pacjentów w bardzo podeszłym wieku lub wyniszczonych. Osobom w podeszłym wieku można podawać zazwyczaj stosowane dawki amlodypiny, zaleca się jednak zachowanie ostrożności podczas dostosowywania dawki. Dzieci i młodzież: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Rimal u dzieci i młodzieży. Dostępne są dane dotyczące ramiprylu i amlodypiny, jednak nie ustalono szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania. Sposób podawania: Podanie doustne. Rimal należy przyjmować raz na dobę, codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułek nie wolno żuć ani rozgryzać. **Przeciwwskazania:** Dotyczące produktu leczniczego Rimal: nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny, inhibitory ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Dotyczące ramiprylu: obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub jako skutek wcześniejszego zastosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA)); pozaustrojowe metody leczenia, w których krew ma kontakt z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym; znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki; drugi i trzeci trymestr ciąży; niedociśnienie lub stan niestabilny hemodynamicznie; zaburzenia czynności wątroby; jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Rimal z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m2); jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan - nie wolno rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Dotyczące amlodypiny: ciężkie niedociśnienie; wstrząs (w tym wstrząs kardiogenny); zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty znacznego stopnia); niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Dotyczące ramiprylu: Szczególne grupy pacjentów – Ciąża: Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE, takich jak ramipryl, w trakcie ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne. Pacjenci szczególnie zagrożeni niedociśnieniem - Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron: Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron są zagrożeni gwałtownym, znacznym niedociśnieniem i pogorszeniem czynności nerek na skutek hamowania ACE, zwłaszcza, jeśli inhibitor ACE lub towarzyszący diuretyk podaje się po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki. Znaczącą aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron można przewidzieć i w takich przypadkach niezbędny jest nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u pacjentów: z ciężkim nadciśnieniem tętniczym; z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca; z istotnym hemodynamicznie utrudnieniem napełniania lub odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej); z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, w przypadku drugiej czynnej nerki; z niedoborem płynów lub elektrolitów, lub u których takie zaburzenie może wystąpić (w tym u pacjentów stosujących diuretyki); z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem; poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu ogólnemu środkami powodującymi niedociśnienie. Na ogół zaleca się, aby przed leczeniem skorygować odwodnienie, hipowolemię i niedobór elektrolitów (u pacjentów z niewydolnością serca takie postępowanie należy dokładnie rozważyć z powodu ryzyka przeciążenia objętościowego). Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA): Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Pacjenci z przemijającą lub trwałą niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego - Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku gwałtownego niedociśnienia: Rozpoczynanie leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego. Zabiegi chirurgiczne: Jeśli jest to możliwe, zaleca się zaprzestanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny, takimi jak ramipryl, na dzień przed operacją. Monitorowanie czynności nerek: Czynność nerek należy ocenić przed leczeniem i kontrolować podczas leczenia, korygując dawkowanie na podstawie uzyskanych wyników, zwłaszcza w pierwszych tygodniach stosowania produktu.

Szczególnie dokładnego monitorowania wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności nerek. Podczas leczenia występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki. Nadwrażliwość (obrzęk naczynioruchowy) Istnieją doniesienia o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub widlagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną, jeśli pacjent już przyjmuje inhibitor ACE. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego ramipryl należy odstawić. Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie ratunkowe, a następnie obserwować pacjenta co najmniej 12-24 godziny i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym i trwałym ustąpieniu objawów. Zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem. U pacjentów tych występują bóle brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez). Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania: W przypadku hamowania ACE zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów, a także na inne alergeny. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu. Hiperkaliemia Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą, hipoaldosteronizmem, ostrą niewydolnością serca, u osób w podeszłym wieku (>70 lat), pacjentów z zaburzeniami, takimi jak odwodnienie, kwasica metaboliczna i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprim lub kotrimoksazol (będący skojarzeniem trimetoprimu z sulfametoksazolem), heparynę, cyklosporynę, a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny II może wystąpić hiperkaliemia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek. Neutropenia i (lub)agranulocytoza: Rzadko obserwowano neutropenię i (lub) agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. Donoszono również o przypadkach hamowania czynności szpiku kostnego. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów, aby umożliwić wykrycie leukopenii. Częstsze badania kontrolne należy wykonywać w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z kolagenozami (np. toczeń rumieniowaty układowy lub twardzina) i u wszystkich leczonych innymi lekami, które mogą zmieniać obraz krwi. Różnice etniczne: Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów pozostałych ras. Podobnie jak inne inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów pozostałych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania nadciśnienia z małą aktywnością reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem. Kaszel: Podczas stosowania inhibitorów ACE zgłaszano przypadki występowania suchego, uporczywego kaszlu, który ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel indukowany inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu. Dotyczące amlodypiny - Przełom nadciśnieniowy: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności amlodypiny w leczeniu przełomu nadciśnieniowego. Niewydolność serca: Należy zachować ostrożność podczas leczenia antagonistami wapnia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA) opisywana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną niż w grupie placebo. Należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów wapnia, w tym amlodypiny u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż leki te mogą zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność. Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC zwiększone; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. W związku z tym leczenie amlodypiną należy rozpoczynać od najmniejszej zalecanej dawki i zachowywać ostrożność, zarówno na początku leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki i uważna kontrola. Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek: Amlodypina może być stosowana u tych pacjentów w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie odzwierciedlają stopnia zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane, które zaobserwowano podczas stosowania samego ramiprylu lub samej amlodypiny mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi dla produktu Rimal. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia krwi i układu chłonnego: ramipril - niezbyt często: eozynofilia; rzadko: zmniejszenie liczby leukocytów (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek; nieznana: niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna; amlodypina - bardzo rzadko: leukopenia, małopłytkowość. Zaburzenia układu immunologicznego: amlodypina - bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości; ramipril – nieznana: reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych. Zaburzenia endokrynologiczne: ramipril – nieznana: zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH). Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: ramipril – często: zwiększenie stężenia potasu we krwi; niezbyt często: anoreksja, zmniejszenie apetytu; nieznana: zmniejszenie stężenia sodu we krwi; amlodypina - bardzo rzadko: hiperglikemia. Zaburzenia psychiczne: ramipril - niezbyt często: obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu w tym senność; rzadko: stan splątania; nieznana: zaburzenia uwagi; amlodypina - niezbyt często: bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja; rzadko: splątanie. Zaburzenia układu nerwowego: ramipril – często: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego; niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, brak czucia smaku, zaburzenia smaku; rzadko: drżenie, zaburzenia równowagi; nieznana: niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu; amlodypina – często: senność, zawroty głowy, ból głowy, (zwłaszcza na początku leczenia); niezbyt często: omdlenia, drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezja; bardzo rzadko: wzmożone napięcie mięśniowe, neuropatie obwodowe. W wyjątkowych przypadkach odnotowano zespół pozapiramidowy; nieznana: zaburzenia pozapiramidowe. Zaburzenia oka: ramipril - niezbyt często: zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie; rzadko: zapalenie spojówek; amlodypina - niezbyt często: zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie. Zaburzenia ucha i błędnika: ramipril – rzadko: zaburzenia słuchu, szumy uszne; amlodypina - niezbyt często: szumy uszne. Zaburzenia serca: ramipril - niezbyt często: niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe; amlodypina – często: kołatanie serca; bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego, arytmia (w tym bradykardia, częstokurcz komorowy i migotanie przedsionków). Zaburzenia naczyniowe: ramipril – często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie; niezbyt często: nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy; rzadko:

zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń; nieznana: objaw Raynauda; amlodypina – często: uderzenia gorąca; niezbyt często: niedociśnienie; bardzo rzadko: zapalenie naczyń. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: ramipril – często: nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność; niezbyt często: skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, przekrwienie błony śluzowej nosa; amlodypina - niezbyt często: duszność, nieżyt błony śluzowej nosa; bardzo rzadko: kaszel. Zaburzenia żołądka i jelit: ramipril – często: zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty; niezbyt często: zapalenie trzustki (donoszono o wyjątkowo rzadkich przypadkach zgonu pacjentów leczonych inhibitorami ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu w tym nieżyt żołądka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej; rzadko: zapalenie języka; nieznana: aftowe zapalenie jamy ustnej; amlodypina – często: ból brzucha, nudności; niezbyt często: wymioty, niestrawność, zmiany rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie), suchość w jamie ustnej; bardzo rzadko: zapalenie trzustki, nieżyt żołądka, rozrost dziąseł. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: ramipril - niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej; rzadko: żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów; nieznana: ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (bardzo rzadko zakończone zgonem); amlodypina - bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w większości z cholestazą). Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ramipril – często: wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa: niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy - niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczynioruchowego może w wyjątkowych przypadkach doprowadzić do zgonu; świąd, nadmierna potliwość; rzadko: złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza (oddzielenie się płytki paznokcia od łożyska); bardzo rzadko: nadwrażliwość na światło; nieznana: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, złuszczające zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka skórna lub błon śluzowych, łysienie; amlodypina - niezbyt często: łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny, pokrzywka; bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa- Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło; nieznana: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ramipril – często: kurcze mięśni, ból mięśni; niezbyt często: ból stawów; amlodypina – często: obrzęk okolicy kostek; niezbyt często: ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: ramipril - niezbyt często: zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie diurezy, nasilenie wcześniej występującego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi; amlodypina - niezbyt często : zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstotliwości oddawania moczu. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: ramipril - niezbyt często: przemijające zaburzenia wzwodu, obniżenie libido; nieznana: ginekomastia; amlodypina - niezbyt często: impotencja, ginekomastia. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: ramipril – często: ból w klatce piersiowej, zmęczenie; niezbyt często: gorączka; rzadko: astenia; amlodypina – często: obrzęk, zmęczenie; niezbyt często: ból w klatce piersiowej, astenia, ból, złe samopoczucie. Badania diagnostyczne amlodypina - niezbyt często: zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała. Dzieci i młodzież Bezpieczeństwo stosowania ramiprylu monitorowano w trakcie dwóch badań klinicznych z udziałem 325 dzieci i młodzieży w wieku 2-16 lat. Chociaż charakter i ciężkość występujących działań niepożądanych jest podobna do występujących u osób dorosłych, częstość następujących działań niepożądanych jest większa u dzieci: tachykardia, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie błony śluzowej nosa występowały często (tj. ≥1/100 do <1/10) u dzieci i niezbyt często (tj. ≥1/1000 do <1/100) u osób dorosłych; zapalenie spojówek występowało często (tj. ≥1/100 do <1/10) u dzieci, podczas gdy u osób dorosłych występowało rzadko (tj. ≥1/10 000 do <1/1000); drżenie i pokrzywka występowały niezbyt często (tj. ≥1/1000 do <1/100) u dzieci, podczas gdy u osób dorosłych występowało rzadko (tj. ≥1/10 000 do <1/1000). Ogólny profil bezpieczeństwa dla ramiprylu u dzieci nie różni się istotnie od profilu bezpieczeństwa u dorosłych. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Rimal 5+5 mg, 5+10 mg, 10+ 5 mg, 10+10 mg odpowiednio nr: 23832, 23833, 23834, 23835 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. Ceny urzędowe detaliczne leku Rimal: (10 mg + 10 mg) x 30 kaps.; (10 mg + 5 mg) x 30 kaps.; (5 mg + 10 mg) x 30 kaps.; (5 mg + 5 mg) x 30 kaps. wynoszą w PLN odpowiednio: 15,85; 8,12; 15,85; 8,12. Kwoty dopłaty pacjenta (We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji) wynoszą w PLN odpowiednio: 7,80; 4,10; 7,80; 4,10. ChPL: 2019.07.15