CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramizek Inda, 5 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Ramizek Inda, 10 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ramizek Inda, 5 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 5 mg ramiprylu i 1,5 mg indapamidu

Ramizek Inda, 10 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 10 mg ramiprylu i 1,5 mg indapamidu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza
- Każda tabletka 5 mg + 1,5 mg zawiera 182,95 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).
- Każda tabletka 10 mg + 1,5 mg zawiera 266,61 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Ramizek Inda, 5 mg + 1,5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Żółte do lekko żółtego, powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, o średnicy 9 mm, z wytłoczeniem „5” po jednej stronie

Ramizek Inda, 10 mg + 1,5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Pomarańczowe do lekko pomarańczowych, powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, o średnicy 9 mm, z wytłoczeniem „10” po jednej stronie

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ramizek Inda jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u **dorosłych** pacjentów z odpowiednio kontrolowanym ciśnieniem krwi za pomocą ramiprylu i indapamidu podawanych jednocześnie w takiej samej dawce, jak w produkcie złożonym, ale w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Ramizek Inda to jedna tabletka raz na dobę.

Produktu leczniczego Ramizek Inda nie należy stosować w leczeniu początkowym. Może być on stosowany jedynie u pacjentów u których dawka początkowa została ustalona za pomocą oddzielnych leków. Dawki poszczególnych składników powinny być dostosowane do profilu pacjenta i kontroli ciśnienia krwi.

Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, schemat dawkowania powinien być najpierw indywidualnie ustalony, przy użyciu oddzielnych produktów zawierających ramipryl i indapamid, a po jego ustaleniu leczenie można zmienić na Ramizek Inda.
Przy większych dawkach działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu nie ulega wzmocnieniu, ale zwiększa się działanie saluretyczne.

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4):
W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) stosowanie produktu Ramizek Inda jest przeciwwskazane.
Leki moczopędne tiazydowe i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu.
W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i dawki podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy indywidualnie dostosować dawkę, stosując oddzielne produkty z ramiprylem i indapamidem.
Dawka dobowa ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być ustalona na podstawie klirensu kreatyniny.
- Jeśli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, maksymalna dawka dobowa produktu Ramizek Inda wynosi 10 mg + 1,5 mg.
- Jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, maksymalna dawka dobowa produktu Ramizek Inda wynosi 5 mg + 1,5 mg.

Zazwyczaj obserwacja lekarska obejmuje częstą kontrolę stężenia kreatyniny i potasu.
Podczas leczenia produktem Ramizek Inda należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. W przypadku pogorszenia czynności nerek należy zaprzestać stosowania produktu Ramizek Inda i zastąpić go odpowiednio dostosowanymi poszczególnymi składnikami.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4):
U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się ostrożność, w tym częstsze monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie podczas stosowania maksymalnej dawki produktu Ramizek Inda 10 mg + 1,5 mg, z powodu większego prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych. U osób w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu musi być dostosowane do wieku, masy ciała i płci.
Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem Ramizek Inda, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub tylko minimalnie zaburzona.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4):
W zaburzeniach czynności wątroby leczenie produktem Ramizek Inda jest przeciwwskazane, ponieważ maksymalna dawka dobowa ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynosi 2,5 mg.

Dzieci i młodzież:
Nie zaleca się stosowania produktu Ramizek Inda u dzieci i młodzieży z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Jedna tabletka na 24 godziny, najlepiej rano, należy połykać w całości, popijając wodą i nie rozgryzać.
Ponieważ pokarm nie wpływa na wchłanianie ramiprylu ani indapamidu, Ramizek Inda może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ramipryl, indapamid, inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), inne sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Dotyczy ramiprylu
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramizek Inda z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z terapią sakubitrylem z walsartanem. Leczenie produktem Ramizek Inda nie może być rozpoczęte wcześniej niż 36 godzin po ostatniej dawce sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkty 4.4 i 4.5).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany wcześniejszym obrzękiem naczynioruchowym z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II).
- Leczenie pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy jednej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Stany hipotensyjne lub niestabilne hemodynamicznie.

Dotyczy indapamidu
- Ciężka niewydolność nerek.
- Encefalopatia wątrobowa lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Hipokaliemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszące się do produktów jednoskładnikowych mają zastosowanie do Ramizek Inda.

Dotyczy ramiprylu
Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl lub antagonistami receptora angiotensyny II w okresie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II nie jest uważana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne metody leczenia nadciśnienia tętniczego, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II, a w razie konieczności rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci szczególnie narażeni na niedociśnienie tętnicze
- Pacjenci ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron

Pacjenci ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron są narażeni na ryzyko znacznego spadku ciśnienia krwi i pogorszenia czynności nerek z powodu zahamowania działania ACE, zwłaszcza gdy inhibitor ACE lub jednocześnie stosowany diuretyk są podawane po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.
Należy spodziewać się znacznej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i konieczny jest nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia krwi, w przypadku:
- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym utrudnieniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej)
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub hiponatremia (w tym pacjentów przyjmujący diuretyki)
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczulani lekami mogącymi wywołać niedociśnienie.

Na ogół, zaleca się skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli przed rozpoczęciem leczenia (jednak u pacjentów z niewydolnością serca takie działanie korygujące należy dokładnie rozważyć w stosunku do ryzyka przeciążenia objętościowego).

- Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) 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 (patrz punkty 4.5 i 5.1).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.

- Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego

- Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia tętniczego

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru lekarskiego.

- Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2.)

Zabiegi chirurgiczne
Zaleca się, aby w miarę możliwości przerwać leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny, takimi jak ramipryl, na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

Kontrolowanie czynności nerek
Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić czynność nerek i dostosować dawkę, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczny jest szczególnie dokładny nadzór (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Obrzęk naczynioruchowy
Obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez zaburzeń) zgłaszano u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w trakcie leczenia, produkt Ramizek Inda należy natychmiast odstawić. Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni lub krtani może wystąpić w dowolnym momencie terapii inhibitorami ACE.
Leczenie w nagłych wypadkach należy rozpocząć niezwłocznie. W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego wywołanego inhibitorami ACE, zastosowanie epinefryny może być nieskuteczne. Pacjent powinien być pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin i wypisany do domu po całkowitym ustąpieniu objawów.
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem zgłaszano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami lub bez nich).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem z walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Leczenia sakubitrylem z walsartanem nie wolno rozpoczynać wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki ramiprylu. Leczenie produktem Ramizek Inda nie może być rozpoczynane wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i wildagliptyną u pacjentów już przyjmujących inhibitor ACE.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania
Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergeny jest zwiększone w przypadku zahamowania działania ACE. Przed zastosowaniem odczulania należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: Hiperkaliemia
Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to zwykle nie jest istotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub stanami, takimi jak odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna i (lub) u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, z niekontrolowaną cukrzycą, przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), diuretyki oszczędzające potas, trimetoprim lub kotrimoksazol znany również jako trimetoprim+sulfametoksazol, a zwłaszcza antagoniści aldosteronu lub antagoniści receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE należy zachować ostrożność stosując diuretyki oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny, a także monitorować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie stężenia elektrolitów: Hiponatremia
U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano występowanie zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) z późniejszą hiponatremią. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy u pacjentów w podeszłym wieku i u innych pacjentów zagrożonych hiponatremią.

Neutropenia i (lub) agranulocytoza
Neutropenia i (lub) agranulocytoza, a także małopłytkowość i niedokrwistość były rzadko obserwowane, zgłaszano również zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaleca się kontrolę liczby leukocytów w celu wykrycia możliwej leukopenii. Zaleca się częstszą kontrolę w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np. toczniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich pacjentów leczonych innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany w morfologii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne
Inhibitory ACE powodują większą częstość występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych.
Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u osób rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel
Zgłaszano przypadki kaszlu podczas stosowania inhibitorów ACE. Zazwyczaj kaszel ten jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po przerwaniu terapii. Kaszel wywołany inhibitorem ACE powinien być brany pod uwagę podczas diagnostyki różnicowej kaszlu.

Dotyczy indapamidu

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku zaburzenia czynności wątroby, leki moczopędne o działaniu podobnym do tiazydów mogą powodować encefalopatię wątrobową, szczególnie w przypadku zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej. W takim przypadku należy natychmiast przerwać podawanie leku moczopędnego.

Nadwrażliwość na światło:
Opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych oraz leków o podobnym działaniu (patrz punkt 4.8). Jeśli w trakcie leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli ponowne podanie leku moczopędnego zostanie uznane za konieczne, zaleca się ochronę obszarów narażonych na działanie promieni słonecznych lub sztucznego promieniowania UVA.

- *Równowaga wodno-elektrolitowa:*
• Stężenie sodu w osoczu:
Należy zmierzyć stężenie sodu przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach. Zmniejszenie stężenia sodu w osoczu może początkowo przebiegać bezobjawowo, dlatego niezbędne jest regularna kontrola, które powinna być jeszcze częstsza u pacjentów w podeszłym wieku i z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9). Każde leczenie moczopędne może powodować hiponatremię, czasem z poważnymi jej konsekwencjami. Hiponatremia z hipowolemią może być odpowiedzialna za odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość występowania i stopień tego działania są niewielkie.

• Stężenie potasu w osoczu:
Niedobór potasu z hipokaliemią jest głównym ryzykiem związanym ze stosowaniem leków moczopędnych tiazydowych i leków o podobnym działaniu. Hipokaliemia może powodować zaburzenia dotyczące mięśni. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, głównie w kontekście ciężkiej hipokaliemii.

Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia hipokaliemii (< 3,4 mmol/l) szczególnie w grupach wysokiego ryzyka, tj. pacjenci w podeszłym wieku, niedożywieni i (lub) leczonych wieloma lekami, z marskością wątroby z obrzękiem i wodobrzuszem, chorobą wieńcową i niewydolnością serca. W tej sytuacji hipokaliemia zwiększa kardiotoksyczność produktów zawierających glikozydy naparstnicy i ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Osoby z długim odstępem QT są również zagrożone, niezależnie od tego, czy jest to zaburzenie wrodzone, czy jatrogenne. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, jest wówczas czynnikiem predysponującym do wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, w szczególności potencjalnie śmiertelnego częstoskurczu typu *torsade de pointes*.

We wszystkich sytuacjach wskazanych powyżej wymagana jest częstsza kontrola stężenia potasu w osoczu. Pierwszy pomiar stężenia potasu w osoczu należy wykonać w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia.

Wykrycie hipokaliemii wymaga jej skorygowania. Hipokaliemia występująca w skojarzeniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może być oporna na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.

• Stężenie magnezu w osoczu
Wykazano, że leki moczopędne tiazydowe i leki o podobnym działaniu, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

• Stężenie wapnia w osoczu:
Leki moczopędne tiazydowe i leki o podobnym działaniu mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować nieznaczne i przejściowe zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Wyraźna hiperkalcemia może być spowodowana wcześniej nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc.

Leczenie należy przerwać przed rozpoczęciem badania czynności przytarczyc.

- *Stężenie glukozy we krwi:*
Kontrola stężenia glukozy we krwi jest ważne u diabetyków, szczególnie w przypadku współistniejącej hipokaliemii.

- *Kwas moczowy:*
Skłonność do napadów dny może być zwiększona u pacjentów z hiperurykemią.

- *Czynność nerek a leki moczopędne:*
Tiazydowe leki moczopędne i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona tylko w niewielkim stopniu (stężenie kreatyniny w osoczu poniżej poziomu 25 mg/l, *tj*. 220 µmol/l u osoby dorosłej). U osób w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu musi być dostosowane do wieku, masy ciała i płci.
Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, wywołanej przez leki moczopędne na początku leczenia, powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu. Ta przejściowa czynnościowa niewydolność nerek nie ma konsekwencji u osób z prawidłową czynnością nerek, ale może pogorszyć istniejącą wcześniej niewydolność nerek.

- *Sportowcy*
Sportowcy powinni wziąć pod uwagę, że ten produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może powodować pozytywny wynik testu antydopingowego.

- *Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta:*
Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji prowadzącą do nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przemijającej krótkowzroczności i ostrej jaskry zamkniętego kąta. Do objawów należą: nagłe pogorszenie ostrości wzroku lub ból oka i zwykle występujące w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawową metodą leczenia jest jak najszybsze zaprzestanie przyjmowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, może być konieczne natychmiastowe leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne. Wystąpienie w przeszłości alergii na sulfonamidy lub penicylinę może być związane z ryzykiem wystąpienia rozwijającej się ostrej jaskry z zamkniętego kąta.

Substancje pomocnicze

Laktoza
Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zawartość sodu
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki niezalecane do jednoczesnego stosowania:

Interakcje wspólne dla ramiprylu i indapamidu
Lit:

Wydalanie litu jest zmniejszone przez inhibitory ACE i leki moczopędne, co skutkuje zwiększonym stężeniem litu w osoczu z objawami przedawkowania, podobnie jak w przypadku diety ubogosodowej. Jeśli jednak konieczne jest leczenie skojarzone inhibitorem ACE i lekiem moczopędnym, konieczne jest dokładne kontrolowanie stężenia litu w osoczu i dostosowanie dawki.

Dotyczy ramiprylu
Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i skojarzenia sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa to ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Leczenia ramiprylem nie wolno rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem. Leczenia sakubitrylem i walsartanem nie wolno rozpoczynać przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki ramiprylu.

Leczenie pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak dializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon wysoce przepuszczalnych (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji anafilaktoidalnych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie następujące leki:

Interakcje wspólne dla ramiprylu i indapamidu
Leki przeciwnadciśnieniowe i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, środki znieczulające, duże spożycie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna):
Należy spodziewać się zwiększenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego (leki moczopędne, patrz punkt 4.2)

Allopurinol
Jednoczesne stosowanie indapamidu może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol, natomiast skojarzenie z ramiprylem może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji hematologicznych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory COX-2 i kwas acetylosalicylowy:
Należy spodziewać się zmniejszenia działania przeciwnadciśnieniowego ramiprylu i indapamidu. Ponadto, jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE lub indapamidu i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów odwodnionych (zmniejszone przesączanie kłębuszkowe) oraz do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia kaliemii. Należy nawodnić pacjenta; monitorować czynność nerek na początku leczenia.

Dotyczy ramiprylu
Sole potasu, heparyna, diuretyki zatrzymujące potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprim i w skojarzeniu z sulfametoksazolem, takrolimusem, cyklosporyną):
Może wystąpić hiperkaliemia, dlatego konieczne jest bardzo dokładna kontrola stężenia potasu w surowicy.

Leki sympatykomimetyczne wazopresorowe i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu:
Zalecane jest monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać morfologię krwi:
Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:
Mogą wystąpić reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Inhibitory mTOR lub inhibitory DPP-IV:
Zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego jest możliwe u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, takie jak inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptyna. Należy zachować ostrożność na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

Inhibitory neprylizyny (NEP):
Zgłaszano zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i inhibitorów NEP, takich jak racekadotryl (patrz punkt 4.4).

Dotyczy indapamidu
Leki indukujące torsade de pointes:
- leki przeciwarytmiczne klasy Ia (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid),
- leki przeciwarytmiczne klasy III (amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne:
    - pochodne fenotiazyny (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna),
    - pochodne benzamidu (amisulpiryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd)
    - pochodne butyrofenonu (droperydol, haloperydol)
    - inne leki przeciwpsychotyczne (np. pimozyd),
    - inne substancje: beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyfloksacyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna.

Zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii komorowych, zwłaszcza *torsade de pointes* (czynnikiem ryzyka jest hipokaliemia).

Przed wprowadzeniem tego skojarzenia należy monitorować hipokaliemię i w razie konieczności skorygować ją. Należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu i EKG.

Należy stosować substancje, które nie powodują *torsade de pointes* w obecności hipokaliemii.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE):
Ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego i (lub) ostrej niewydolności nerek w przypadku rozpoczęcia leczenia ACE w obecności istniejącego wcześniej niedoboru sodu (szczególnie u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, gdy wcześniejsze leczenie moczopędne mogło spowodować niedobór sodu, konieczne jest:
- przerwać stosowanie leku moczopędnego na 3 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE i w razie konieczności wznowić leczenie diuretykiem hipokaliemicznym;
- lub podawać małe dawki początkowe inhibitora ACE i stopniowo zwiększać dawkę.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy rozpocząć leczenie od bardzo małej dawki inhibitora ACE, jeśli to możliwe po zmniejszeniu dawki przyjmowanego jednocześnie diuretyku hipokaliemicznego.

We wszystkich przypadkach należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu) w pierwszych tygodniach leczenia inhibitorem ACE.

Inne leki powodujące hipokaliemię: amfoterycyna B (iv.), gliko- i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę:
Zwiększone ryzyko wystąpienia hipokaliemii (działanie addycyjne).
Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i korygować w razie potrzeby, w szczególności podczas równoczesnego leczenia glikozydami naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające nie pobudzające perystaltyki.

Glikozydy naparstnicy:
Hipokaliemia predysponuje do wystąpienia objawów toksycznego działania glikozydów naparstnicy. Konieczna jest kontrola stężenia potasu w osoczu i EKG, a jeśli to konieczne, dostosowanie leczenia.

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie następujących leków:
Dotyczy indapamidu
Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren):
Chociaż racjonalne kojarzenie tych leków jest korzystne u niektórych pacjentów, hipokaliemia (szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub cukrzycą) lub hiperkaliemia mogą nadal występować. Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i EKG, a jeśli to konieczne, ponownie rozważyć sposób leczenia.

Metformina:
Zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej metforminą ze względu na możliwość wystąpienia czynnościowej niewydolności nerek związanej ze stosowaniem leków moczopędnych, a zwłaszcza diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, gdy stężenie kreatyniny w osoczu jest większe niż 15 mg/l (135 µmol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 µmol/l) u kobiet.

Środki kontrastujące zawierające jod:
W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi zwiększa się ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza w przypadku stosowania dużych dawek jodowego środka kontrastującego.
Przed zastosowaniem tego środka należy odpowiednio nawodnić pacjenta.

Wapń (sole wapnia):
Ryzyko hiperkalcemii wynikającej ze zmniejszonego wydalania wapnia przez nerki.

Cyklosporyna, takrolimus:
Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu, bez zmiany stężenia cyklosporyny we krwi, nawet jeśli nie występuje utrata wody i (lub) sodu.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (stosowane ogólnoustrojowo):
Zmniejszone działanie przeciwnadciśnieniowe - zatrzymywanie wody i (lub) sodu spowodowane kortykosteroidami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dotyczy ramiprylu

Nie zaleca się stosowania ramiprylu w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest on przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Dowody epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie były jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uważana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, które ma ustalony profil bezpieczeństwa do stosowania w ciąży. Po zdiagnozowaniu ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE, a w razie konieczności rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że narażenie na inhibitor ACE lub antagonistę receptora angiotensyny II (AIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczne działanie na noworodki (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3 "Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie"). Jeśli ekspozycja na inhibitory ACE wystąpiła od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne oceniające czynność nerek i oceniające czaszkę. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny być starannie obserwowane pod kątem niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Dotyczy indapamidu
Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) dotyczących stosowania indapamidu u kobiet w ciąży. Długotrwałe narażenie na lek tiazydowy w trzecim trymestrze ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, a także przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie płodu i łożyska oraz opóźnienie wzrostu.

Karmienie piersią:
Dotyczy ramiprylu
Ze względu na brak wystarczających informacji na temat stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się stosowania ramiprylu i preferowane są alternatywne metody leczenia o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią.

Dotyczy indapamidu
Nie ma wystarczających informacji na temat przenikania indapamidu lub jego metabolitów do mleka ludzkiego. Może wystąpić nadwrażliwość na leki pochodne sulfonamidu i hipokaliemia. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt.
Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, które w okresie karmienia piersią są związane ze zmniejszeniem lub nawet zahamowaniem wydzielania mleka.

Nie zaleca się stosowania indamidu w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Żadna z substancji czynnych, ani produkt Ramizek Inda nie wpływają na szybkość reakcji, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi, szczególnie na początku leczenia lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym.
W rezultacie zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje spowodowane niedociśnieniem. Do ciężkich działań niepożądanych należą: udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia i (lub) agranulocytoza.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z indapamidem są hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie dermatologiczne, u osób z predyspozycjami do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypki plamisto-grudkowe.

Większość działań niepożądanych dotyczących parametrów klinicznych lub laboratoryjnych jest zależna od dawki. Ramizek Inda, może powodować następujące działania niepożądane przedstawione zgodnie z częstością występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji:
Bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100, < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1,000, < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000); bardzo rzadko (<1/10,000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Ramipryl**	**Indapamid**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia	
	Rzadko	Leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi	
	Bardzo rzadko		Agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, małopłytkowość
	Nieznana	Aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Hipokaliemia
	Niezbyt często	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	Hiponatremia
	Rzadko		Hipochloremia, hipomagnezemia
	Bardzo rzadko		Hiperkalcemia
	Nieznana	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi	
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	

Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zaburzenia snu, w tym senność	
	Rzadko	Stany splątania	
	Nieznana	Zaburzenia uwagi	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	
	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, parestezje, brak czucia smaku, zaburzenia czucia smaku,	
	Rzadko	Drżenie, zaburzenia równowagi	Zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, parestezje
	Nieznana	Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu	Omdlenie
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	
	Rzadko	Zapalenie spojówek	
	Nieznana		Krótkowzroczność, niewyraźne widzenie, zaburzenie widzenia, ostra jaskra zamkniętego kąta, wysięk naczyniówkowy
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Zaburzenia słuchu, szumy uszne	
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatania, obrzęki obwodowe	
	Bardzo rzadko		Zaburzenia rytmu
	Nieznana		Zaburzenia *torsade de pointes* (potencjalnie

			śmiertelne) (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia	
	Niezbyt często	Nagłe zaczerwienienie twarzy	
	Rzadko	Zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych	
	Bardzo rzadko		Niedociśnienie tętnicze
	Nieznana	Objaw Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	
	Niezbyt często	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej	
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty	
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (przypadki śmiertelne były bardzo sporadycznie stwierdzane podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	Wymioty
	Rzadko	Zapalenie języka	Nudności, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Bardzo rzadko		Zapalenie trzustki
	Nieznana	Aftowe zapalenie jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i	

		(lub) bilirubiny sprzężonej	
	Rzadko	Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów	
	Bardzo rzadko		Nieprawidłowa czynność wątroby
	Nieznana	Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały bardzo rzadko)	Możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4) Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, w szczególności plamisto-grudkowa	Reakcje nadwrażliwości, wysypki plamisto-grudkowe
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczynioruchowym może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się	Plamica
	Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza,	
	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość na światło	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, martwica toksyczna rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
	Nieznana	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub błonach śluzowych, łysienie	Możliwe nasilenie objawów współistniejącego tocznia rumieniowatego układowego, reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni, bóle mięśniowe	
	Niezbyt często	Bóle stawów	

	Nieznana		Skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle mięśni, rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	
	Bardzo rzadko		Niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Przemijająca impotencja, obniżenie libido	Zaburzenia erekcji
	Nieznana	Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	
	Niezbyt często	Gorączka	
	Rzadko	Osłabienie	
Badania diagnostyczne	Nieznana		Wydłużony odstęp QT na elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5) Zwiększenie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4) Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (patrz punkt 4.4) Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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
fax: + 48 22 49-21-309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowania

Objawy
Objawami związanymi z przedawkowaniem leku Ramizek Inda mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych, zaburzenia wodno-elektrolitowe (hiponatremia, hipokaliemia) (z wyraźnym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek. Ze względu na zatrucie indapamidem należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia nudności, wymiotów,

skurczów mięśni, zawrotów głowy, senności, dezorientacji, poliurii lub oligurii, które mogą prowadzić do wystąpienia anurii (w wyniku hipowolemii).

Postępowanie
Pacjent powinien być ściśle monitorowany, a leczenie powinno mieć charakter objawowy i wspomagający. Sugerowane środki obejmują pierwotną detoksykację (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz środki mające na celu przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów alfa-1-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu), a także przywrócenie prawidłowej równowagi wodno-elektrolitowej w specjalistycznym ośrodku.

Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest słabo usuwany z krążenia ogólnego przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: ramipryl i leki moczopędne, kod ATC: C09BA05

Mechanizm działania

Ramipryl
Ramiprylat, czynny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje przemianę angiotensyny I w aktywną substancję zwężającą naczynia krwionośne angiotensynę II, a także rozkład aktywnej bradykininy rozszerzającej naczynia krwionośne.
Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozkurczu naczyń krwionośnych.
Angiotensyna II stymuluje również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE była mniejsza u pacjentów rasy czarnej (Afro-Karaibskiej) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle w populacji nadciśnieniem z niskim aktywnością reniny) niż u pacjentów pozostałych ras.

Indapamid
Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, które działają poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Zwiększa to wydalanie sodu i chlorków oraz, w mniejszym stopniu, wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

Działanie farmakodynamiczne

Dotyczy ramiprylu
Właściwości hipotensyjne:
Podanie ramiprylu powoduje znaczne zmniejszenie oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Nie stwierdza się większych zmian w przepływie osocza przez nerki ani we współczynniku przesączania kłębuszkowego. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez wyrównawczego zwiększenia częstości pracy serca.
U większości pacjentów działanie hipotensyjne po podaniu pojedynczej dawki staje się widoczne po upływie 1 do 2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie pojedynczej dawki występuje zwykle od 3 do 6 godzin po podaniu doustnym. Działanie przeciwnadciśnieniowe pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe w przypadku terapii ciągłej ramiprylem jest na ogół widoczne po 3 do 4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałej terapii trwającej 2 lata.
Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The VeteransAffairs Nefropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dotyczy indapamidu
W badaniach II i III fazy z zastosowaniem indapamidu w monoterapii wykazano działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymujące się przez 24 godziny. Działanie to występowało po podaniu dawek, których działanie moczopędne było łagodne.

Działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu jest związane z poprawą podatności tętnic oraz zmniejszeniem oporu naczyniowego i całkowitego oporu obwodowego.
Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.
Leki moczopędne z grupy tiazydów i leki o podobnym działaniu wykazują terapeutyczne plateau i powyżej określonej dawki zwiększa się jedynie częstość występowania działań niepożądanych. Nie należy zwiększać dawki, jeżeli leczenie jest nieskuteczne.

Podczas krótko-, średnio- i długoterminowego leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że indapamid:
- nie wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów: triglicerydy, frakcję LDL cholesterolu oraz frakcję HDL cholesterolu;
- nie wpływa niekorzystnie na metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym chorych na cukrzycę.

Populacja dzieci i młodzieży

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Ramizek Inda u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne (patrz punkt 4.2).

Dotyczy ramiprylu
W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 244 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w 73% pierwotnym) w wieku 6 do 16 lat pacjenci otrzymywali małą, średnią lub dużą dawkę ramiprylu, tak aby uzyskać stężenie ramiprylatu w osoczu odpowiadające zakresowi dawek u dorosłych: 1,25 mg, 5 mg i 20 mg w przeliczeniu na masę ciała. Pod koniec 4. tygodnia ramipryl okazał się nieskuteczny pod względem obniżania skurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast obniżał rozkurczowe ciśnienie tętnicze w grupie największej dawki. Średnia i duża dawka ramiprylu powodowały istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u dzieci z udokumentowanym nadciśnieniem tętniczym.

Takiego działania leku nie stwierdzano w trwającym 4 tygodnie badaniu ze zwiększaniem dawki, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym odstawiano lek, u 218 dzieci w wieku 6 do 16 lat (w 75% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), w którym rozkurczowe i skurczowe wartości ciśnienia tętniczego wykazywały umiarkowany efekt „z odbicia", jednak bez istotnego statystycznie powrotu do wartości początkowych, w przypadku wszystkich badanych poziomów dawkowania (0,625 mg do 2,5 mg), po średniej dawce (2,5 mg do 10 mg) lub po dużej dawce (5 mg do 20 mg) ramiprylu w przeliczeniu na masę ciała. Ramipryl nie wykazywał liniowej zależności odpowiedzi od dawki w badanej populacji dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dotyczy ramiprylu
Wchłanianie
Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego: maksymalne stężenie ramiprylu w osoczu osiągane jest w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi co najmniej 56% i nie ma na niego istotnego wpływu obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.
Maksymalne stężenie ramiprylatu, jedynego czynnego metabolitu ramiprylu, w osoczu osiągane jest 2-4 godziny po przyjęciu ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu zwyczajowych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągane około czwartego dnia leczenia.

Dystrybucja
Wiązanie rampirylu z białkami osocza wynosi 73%, a ramiprylatu około 56%.

Metabolizm
Ramipryl jest prawie całkowicie metabolizowany do ramiprylatu a następnie do estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego oraz glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja
Metabolity są wydalane głównie przez nerki.
Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE i powolną dysocjację od enzymu, ramiprylat wykazuje przedłużoną fazę końcową eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu.
Po wielokrotnym podaniu raz na dobę dawki ramiprylu efektywny okres półtrwania stężeń ramiprylatu wynosi 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg i dłuższy dla niższych dawek 1,25-2,5 mg. Różnica ta jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wydalanie ramiprylatu jest zmniejszone, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Powoduje to zwiększenie stężenia ramiprylatu w osoczu, które zmniejsza się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony z powodu zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych, a stężenie ramiprylu w osoczu u tych pacjentów jest zwiększone. Maksymalne stężenia ramiprylatu u tych pacjentów nie różnią się jednak od tych obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Karmienie piersią
Pojedyncza doustna dawka ramiprylu powodowała niewykrywalne stężenie ramiprylu i jego metabolitu w mleku ludzkim. Jednak wpływ wielokrotnych dawek nie jest znany.

Populacja dzieci i młodzieży

Nie zaleca się stosowania Ramizek Inda u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

Profil farmakokinetyczny ramiprylu badano u 30 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 2 do 16 lat o masie ciała ≥ 10 kg. Po podaniu dawek od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. ramipryl był szybko i intensywnie metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenie ramiprylatu w osoczu występowało w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu był silnie skorelowany z logarytmem masy ciała ($p<0,01$) oraz dawką ($p<0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększały się wraz ze wzrostem wieku dzieci w każdej grupie dawkowania. Dawka 0,05 mg/kg mc. u dzieci powodowała poziom ekspozycji porównywalny z poziomem ekspozycji u dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Dawka 0,2 mg/kg mc. u dzieci powodowała wyższe narażenie niż maksymalna zalecana dawka 10 mg na dobę u dorosłych.

Dotyczy indapamidu
Indapamid w dawce 1,5 mg jest dostarczany w tabletce o przedłużonym uwalnianiu, opartej na systemie matrycowym, w którym substancja lecznicza jest utrzymywana we wnętrzu tabletki w rozproszeniu, co umożliwia przedłużone uwalnianie indapamidu.

Wchłanianie:
Uwolniona część indapamidu jest szybko i całkowicie wchłaniana w przewodzie pokarmowym. Pokarm nieznacznie zwiększa szybkość wchłaniania, ale nie ma wpływu na ilość wchłanianego leku. Maksymalne stężenie w surowicy po podaniu pojedynczej dawki występuje po około 12 godzinach. Wielokrotne podawanie dawek zmniejsza różnice w stężeniach w surowicy pomiędzy dwiema dawkami. Istnieją różnice indywidulane.

Dystrybucja:
Wiązanie indapamidu z białkami osocza wynosi 79%. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Stan stacjonarny osiąga się po 7 dniach. Wielokrotne podawanie dawek nie prowadzi do kumulacji.

Metabolizm:
Wydalanie odbywa się głównie z moczem (70% dawki) i kałem (22%) w postaci nieczynnych metabolitów.

Pacjenci z niewydolnością nerek
Parametry farmakokinetyczne u pacjentów z niewydolnością nerek pozostają niezmienione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dotyczy ramiprylu

Stwierdzono, że doustne podawanie ramiprylu nie powoduje ostrej toksyczności u gryzoni i psów.
Długotrwałe podawanie doustne badano u szczurów, psów i małp.
Oznaki zaburzeń równowagi elektrolitów w osoczu i zmian w morfologii krwi stwierdzono u 3 gatunków.
Jako wyraz aktywności farmakodynamicznej ramiprylu obserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego u psów i małp po dawkach dobowych 250 mg/kg/dobę.
Szczury, psy i małpy dobrze tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg/dobę bez szkodliwych skutków. Obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek u bardzo młodych szczurów otrzymujących pojedynczą dawkę ramiprylu.
W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych.
Płodność nie była upośledzona ani u samców, ani u samic szczurów.
Podawanie ramiprylu samicom szczurów w czasie ciąży i laktacji powodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczki nerkowej) u potomstwa przy dawkach dobowych 50 mg/kg lub większych.
Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.
Nieodwracalne uszkodzenie nerek obserwowano u bardzo młodych szczurów, którym podano pojedynczą dawkę ramiprylu.

Dotyczy indapamidu
Zastosowanie doustne dużych dawek (od 40 do 8000 razy większych od dawki terapeutycznej) u różnych gatunków zwierząt wykazało nasilenie działania moczopędnego indapamidu. Główne objawy zatrucia indapamidem podczas badań ostrej toksyczności po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym, np. spowolnienie oddechu i obwodowy rozkurcz naczyń, były związane z właściwościami farmakologicznymi indapamidu.
Badania nie wykazały działania mutagennego ani rakotwórczego indapamidu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa o zmodyfikowanym uwalnianiu
Laktoza jednowodna
Powidon K 30
Hypromeloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Warstwa o natychmiastowym uwalnianiu
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Alkohol poliwinylowy
Sodu stearylofumaran

Skład otoczki tabletek o mocy 10 mg + 1,5 mg
Alkohol poliwinylowy - częściowo hydrolizowany
Wapnia węglan
Makrogol 4000
Talk
Żelaza tlenek żółty E172
Żelaza tlenek czerwony E172

Skład otoczki tabletek o mocy 5 mg + 1,5 mg

Alkohol poliwinylowy - częściowo hydrolizowany
Wapnia węglan
Makrogol 4000
Talk
Żelaza tlenek żółty E172

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PA/Aluminium/PVC//Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30, 60 lub 100 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów
tel.: +48 22 732 77 00

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ramizek Inda, 5 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, Pozwolenie nr 29341
Ramizek Inda, 10 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, Pozwolenie nr 29342

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.08.2026