

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polpril Bisoprolol, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Polpril Bisoprolol, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Polpril Bisoprolol, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Polpril Bisoprolol, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Polpril Bisoprolol, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera 5 mg ramiprylu i 5 mg bisoprololu fumaranu.

Polpril Bisoprolol, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera 5 mg ramiprylu i 10 mg bisoprololu fumaranu.

Polpril Bisoprolol, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera 10 mg ramiprylu i 5 mg bisoprololu fumaranu.

Polpril Bisoprolol, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera 10 mg ramiprylu i 10 mg bisoprololu fumaranu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Polpril Bisoprolol, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera 0,0244 mg czerwieni allura AC.

Polpril Bisoprolol, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera 0,0384 mg czerwieni allura AC.

Polpril Bisoprolol, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde oraz Polpril Bisoprolol, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera 0,0960 mg azorubiny (karmiozyny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Polpril Bisoprolol, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:

Samozamykająca się twarda żelatynowa kapsułka w rozmiarze "2", bez oznaczeń, z nieprzezroczystym, żółtawo-białym korpusem i nieprzezroczystym, ciemnoróżowym wieczkiem, zawierająca 2 tabletki. Jedna tabletka, zawierająca ramipryl, jest jasnożółta, okrągła, obustronnie wypukła, bez nadruków po obu stronach; na powierzchni tabletki mogą występować białe i żółtawo-brązowe plamki. Druga tabletka, zawierająca bisoprolol, jest biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła z nadrukowaną literą "E" po jednej stronie, bez oznakowania po drugiej stronie.

Polpril Bisoprolol, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:

Samozamykająca się twarda żelatynowa kapsułka w rozmiarze "0", bez oznaczeń, z nieprzezroczystym żółtym korpusem i nieprzezroczystym ciemnoróżowym wieczkiem, zawierająca 2 tabletki. Jedna tabletka, zawierająca ramipryl, jest jasnożółta, okrągła, obustronnie wypukła, bez nadruków po obu stronach; na powierzchni tabletki mogą występować białe i żółtawo-brązowe

plamki. Druga tabletkę, zawierającą bisoprolol, jest biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła z nadrukowaną literą "E" po jednej stronie, bez oznakowania po drugiej stronie.

Polpril Bisó, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:

Samozamykająca się twarda żelatynowa kapsułka w rozmiarze "0", bez oznaczeń, z nieprzezroczystym, żółtawo-białym korpusem i nieprzezroczystym, ciemnofioletowym wieczkiem, zawierająca 2 tabletkę. Jedna tabletkę, zawierająca ramipryl, to jasnożółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę, bez nadruków po obu stronach; na powierzchni tabletkę mogą występować białe i żółtawo-brązowe plamki. Druga tabletkę, zawierająca bisoprolol, jest biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła z nadrukowaną literą "E" po jednej stronie, bez oznakowania po drugiej stronie.

Polpril Bisó, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:

Samozamykająca się twarda żelatynowa kapsułka w rozmiarze "0", bez oznaczeń, z nieprzezroczystym, żółtym korpusem i nieprzezroczystym, ciemnofioletowym wieczkiem, zawierająca 2 tabletkę. Jedna tabletkę, zawierająca ramipryl, to jasnożółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę, bez nadruków po obu stronach; na powierzchni tabletek mogą występować białe i żółtawo-brązowe plamki. Druga tabletkę, zawierająca bisoprolol, jest biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła z nadrukowaną literą "E" po jednej stronie, bez oznakowania po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złożony produkt leczniczy Polpril Bisó jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia z współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie miażdżycowo-zakrzepową chorobą sercowo-naczyniową (choroba wieńcowa serca lub udar, albo choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i (lub)
- przewlekła niewydolność serca z obniżoną funkcją skurczową lewej komory (wtórna profilaktyka po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca po rozpoczęciu leczenia >48 godzin po ostrym zawale mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podawanymi jednocześnie w tej samej dawce.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową to jedna kapsułka o odpowiedniej mocy raz na dobę.

Polpril Bisó nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia.

Przed zmianą leczenia na Polpril Bisó pacjenci powinni być kontrolowani za pomocą stałych dawek poszczególnych składników przyjmowanych jednocześnie. Pacjenci powinni być ustabilizowani za pomocą bisoprololu i ramiprylu w tej samej dawce i z tą samą częstotliwością dawkowania przez co najmniej 4 tygodnie. Dawkę produktu leczniczego Polpril Bisó należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników wchodzących w skład tego produktu złożonego, w momencie zmiany leczenia.

Rozpoczęcie leczenia lub dostosowanie dawki, jeśli jest konieczne, powinno odbywać się wyłącznie przy użyciu oddzielnych produktów każdej substancji czynnej produktu złożonego, a po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest przejście na produkt złożony o odpowiedniej mocy.

Ze względu na zawartość bisoprololu leczenia nie należy przerywać nagle, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Nagłe odstawienie może prowadzić do ostrego pogorszenia stanu pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie połączenia dwóch substancji leczniczych w jednym leku nie jest odpowiednie do rozpoczynania leczenia. Aby znaleźć optymalną dawkę początkową i podtrzymującą u pacjentów z zaburzeniem nerek, należy indywidualnie dostosowywać dawki ramiprylu i bisoprololu.

Dawka dobową u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna opierać się na klirensie kreatyniny (patrz punkt 5.2).

Ramipril:

- Jeśli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 10 mg;
- Jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-60 ml/min, maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 5 mg;
- U pacjentów z nadciśnieniem poddawanych hemodializie: ramipryl jest w niewielkim stopniu usuwany podczas dializy; maksymalna dawka dobową ramiprylu to 5 mg. Ramipril powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Bisoprolol:

- U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o łagodnym do umiarkowanego nasileniu zwykle nie jest konieczna modyfikacja dawki bisoprololu.
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) maksymalna dawka bisoprololu wynosi 10 mg na dobę.
- Doświadczenia ze stosowaniem bisoprololu u pacjentów dializowanych są ograniczone; jednak nie ma dowodów na to, że schemat dawkowania wymaga zmiany.

Zaburzenia czynności wątroby

Polpril Bisoprolol nie jest odpowiedni do leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ w takim przypadku maksymalna zalecana dawka dobową ramiprylu wynosi 2,5 mg.

Osoby w podeszłym wieku

Początkowe dawki ramiprylu powinny być mniejsze, a kolejne zwiększanie dawki powinno odbywać się wolniej ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku i osłabionych.

Nie jest wymagana modyfikacja dawki bisoprololu.

Zwiększanie dawki, jeśli jest konieczne, powinno odbywać się wyłącznie za pomocą zwiększania dawek poszczególnych składników produktu złożonego, a po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest przejście na produkt złożony o odpowiedniej mocy.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Polpril Bisoprolol u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego produkt leczniczy Polpril Bisoprolol nie jest zalecany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Polpril Bisoprolol powinien być przyjmowany w pojedynczej dawce raz na dobę rano, z jedzeniem lub bez jedzenia. Kapsułki należy połykać w całości popijając płynem i nie wolno ich rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bisoprolol, ramipryl lub jakiegokolwiek inny inhibitor ACE (ang. *Angiotensin Converting Enzyme*; enzym konwertujący angiotensynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub spowodowany wcześniejszym wystąpieniem obrzęku naczynioruchowego po zastosowaniu inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin II receptor antagonist*, AIIA)).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem + walsartanem (patrz punkty 4.4 i 4.5).

- Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczące obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub tętnicy nerkowej w jedynej czynnej nerce.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Stany hipotensyjne lub hemodynamicznie niestabilne.
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).
- Ostra niewydolność serca lub epizody niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków inotropowych.
- Wstrząs kardiogeny.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (AV) (bez stymulatora serca).
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Blok zatokowo-predsionkowy.
- Objawowa bradykardia.
- Objawowe niedociśnienie.
- Ciężka astma oskrzelowa.
- Ciężkie postacie choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy (patrz punkt 4.4).
- Kwasica metaboliczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania poszczególnych składników tego produktu złożonego odnoszą się również do produktu leczniczego Polpril Bis.

Ramipryl

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Stosowania inhibitorów ACE, takich jak ramipryl lub antagonistów receptorów angiotensyny II (AIIRAs), nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. Jeśli kontynuowanie terapii inhibitorem ACE/AIIRAs nie jest bezwzględnie konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa w czasie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży leczenie inhibitorami ACE/AIIRA należy natychmiast przerwać, a w razie konieczności rozpocząć leczenie innymi lekami (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci szczególnie narażeni na ryzyko niedociśnienia

- *Pacjenci ze wzmożoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron*
Pacjenci ze wzmożoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron są narażeni na ryzyko ostrego, znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego oraz pogorszenia czynności nerek w związku z zahamowaniem aktywności ACE, szczególnie w przypadku, gdy inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie lek moczopędny zostaną podane po raz pierwszy lub w zwiększonej dawce. Należy spodziewać się znacznej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i zapewnić odpowiedni nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u pacjentów:
 - z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
 - z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca
 - z hemodynamicznie istotnym zmniejszeniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej)
 - z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i z drugą czynną nerką
 - z istniejącym lub mogącym wystąpić niedoborem płynów lub soli (w tym pacjentów przyjmujących leki moczopędne)
 - z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
 - poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie.

Zazwyczaj zaleca się skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli przed rozpoczęciem leczenia (jednak u pacjentów z niewydolnością serca takie działania korygujące muszą być starannie rozważone pod kątem ryzyka przeciążenia płynami).

- *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS)*
Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Z tego względu nie zaleca się podwójnej blokady RAA poprzez skojarzone stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeżeli leczenie z zastosowaniem podwójnej blokady jest uważane za absolutnie konieczne, powinno ono odbywać się wyłącznie pod nadzorem specjalisty i z częstą i bardzo uważną kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.
- *Pacjenci z przemijającą lub utrwaloną niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego*
- *Pacjenci z grupy ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia*
Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.
- *Osoby w podeszłym wieku: patrz punkt 4.2.*

Leczenie chirurgiczne

W miarę możliwości wskazane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

Kontrola czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić przed leczeniem i w jego trakcie oraz odpowiednio dostosować dawkowanie, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Produkt leczniczy Polpril Biso nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia (patrz punkt 4.2). Szczególnie staranna kontrola wymagana jest u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko pogorszenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8).

Ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez nich) może być wyższe u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki powodujące obrzęk naczynioruchowy, takie jak inhibitory mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*; punkt uchwytu dla rapamycyny u ssaków) (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus); gliptyny (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) lub inhibitory neprylizyny (NEP) (np. racekadotryl). Skojarzenie ramiprylu z sakubitrylem + walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

W przypadku obrzęku naczynioruchowego należy przerwać leczenie produktem Polpril Biso.

Należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Pacjent powinien być pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin i wypisany po całkowitym ustąpieniu objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). Pacjenci ci zgłaszali się z bólem brzucha (z nudnościami lub wymiotami lub bez nich).

Reakcje anafilaktyczne podczas terapii odczulającej

W przypadku zahamowania ACE zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia oraz nasilenia reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano hiperkaliemię. Pacjenci narażeni na rozwój hiperkaliemii to pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, w podeszłym wieku (≥ 70 lat), z niekontrolowaną cukrzycą lub przyjmujący sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas oraz inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu, lub pacjenci w takich stanach jak: odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna. Jeśli równoczesne stosowanie powyższych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiponatraemia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem zaobserwowano zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone secretion*; SIADH) z następczą hiponatraemią. Zaleca się regularną kontrolę stężenia sodu w surowicy u pacjentów w podeszłym wieku oraz u innych pacjentów zagrożonych hiponatraemią.

Neutropenia/agranulocytoza

W rzadkich przypadkach obserwowano neutropenię/agranulocytozę, jak również małopłytkowość i niedokrwistość; zgłaszano także zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaleca się kontrolowanie liczby leukocytów, aby umożliwić wykrycie ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zaleca się w początkowym okresie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeń rumieniowaty lub twardzina układowa) lub leczonych innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany w morfologii krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie jak inne inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie ze względu na wyższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego przy niskim poziomie reniny w populacji rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Charakterystyczny kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po zakończeniu leczenia. Kaszel wywołany stosowaniem inhibitora ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Bisoprolol

Nie należy nagle przerywać leczenia bisoprololem, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne, ponieważ może to prowadzić do przejściowego nasilenia choroby serca.

Bisoprolol należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom z nadciśnieniem tętniczym związanym z niewydolnością serca.

Bisoprolol należy stosować ostrożnie w przypadku:

- Skurczu oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby dróg oddechowych). Chociaż kardioselektywne (beta-1-selektywne) beta-adrenolityki mogą mieć słabszy wpływ na czynność płuc niż nieselektywne beta-adrenolityki, jak wszystkie leki beta-adrenolityczne, należy unikać ich stosowania u pacjentów z obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych, chyba że istnieją poważne kliniczne powody ich podawania. Gdy takie przyczyny istnieją, bisoprolol należy stosować z zachowaniem ostrożności. W przypadku astmy oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorób płuc, należy jednocześnie stosować leczenie

- rozszerzające oskrzela. U pacjentów z astmą może wystąpić wzrost oporu w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki beta-2-agonistów.
- Cukrzycy z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi. Objawy hipoglikemii (np. tachykardia, kołatanie serca lub pocenie) mogą być maskowane.
 - Ścisłej diety, postu.
 - Prowadzonej aktualnie terapii odczulającej. Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergen, jak i zwiększać nasilenie reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną nie zawsze przynosi oczekiwane działanie terapeutyczne.
 - Bloku przedsionkowo-komorowego pierwszego stopnia.
 - Dławicy Prinzmetala. Zaobserwowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo wysokiej selektywności beta-1-adrenolityków, nie można całkowicie wykluczyć napadów dławicy piersiowej podczas podawania bisoprololu pacjentom z dławicą Prinzmetala.
 - Choroby zarostowej tętnic obwodowych. Nasilenie objawów może wystąpić zwłaszcza na początku leczenia.
 - Łuszczycy. Pacjenci z łuszczyką lub z łuszczyką w wywiadzie powinni otrzymywać beta-adrenolityki (np. bisoprolol) dopiero po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka.
 - Podczas leczenia bisoprololem objawy tyreotoksykozy mogą być maskowane.
 - Guza chromochłonnego nadnerczy. U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy bisoprolol nie może być podawany przed zastosowaniem blokady receptorów alfa (patrz punkt 4.3).
 - Znieczulenia ogólnego. U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu beta-adrenolityki zmniejszają częstość występowania arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas indukcji znieczulenia i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuowanie podawania beta-adrenolityków w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi być świadomy stosowania przez pacjenta beta-adrenolityków ze względu na możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, powodującymi bradyarytmię, osłabienie odruchowego częstoskurczu i zmniejszenie zdolności odruchowej do kompensacji utraty krwi. Jeśli przed zabiegiem chirurgicznym konieczne jest odstawienie beta-adrenolityków, należy to robić stopniowo i zakończyć około 48 godzin przed znieczuleniem.

Substancje pomocnicze

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

Polpril Bis, 5 mg + 5 mg oraz Polpril Bis, 5 mg + 10 mg zawierają czerwień allura AC, która może powodować reakcje alergiczne.

Polpril Bis 10 mg + 5 mg oraz Polpril Bis 10 mg + 10 mg zawierają azorubinę (karmiozynę), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji

Ramipryl

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) poprzez wspólne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu do stosowania pojedynczego leku działającego na układ RAAS (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Skojarzenia przeciwwskazane:

- *Sakubitril + walsartan*: Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrilem + walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Leczenia ramiprylem nie można rozpoczynać przed upływem 36 godzin od ostatniej dawki sakubitrilu + walsartanu. Leczenia sakubitrilem + walsartanem nie wolno rozpoczynać wcześniej niż 36 godzin po ostatniej dawce ramiprilu.

- *Zabiegi pozaustrojowe:* Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja przy użyciu niektórych błon o wysokiej przepuszczalności (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie innego rodzaju błony dializacyjnej lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Środki ostrożności dotyczące stosowania:

- *Sole potasowe, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas oraz inne leki zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprym w monoterapii i w skojarzeniu z sulfametoksazolem, takrolimusem, cyklosporyną):* Może wystąpić hiperkaliemia, dlatego konieczna jest bardzo uważna kontrola stężenia potasu w surowicy.
- *Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) oraz inne substancje mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, środki znieczulające, nadużycie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna):* Należy spodziewać się nasilenia ryzyka niedociśnienia.
- *Sympatykomimetyki zwiększające ciśnienie krwi i inne substancje (np. izoprenalina, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe ramiprylu:* zaleca się kontrolę ciśnienia krwi.
- *Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać morfologię krwi:* zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).
- *Sole litu:* Wydalanie litu może być ograniczone przez inhibitory ACE, a tym samym zwiększa się toksyczność litu. Stężenie litu musi być kontrolowane.
- *Leki przeciwcukrzycowe w tym insulina:* mogą wystąpić reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi.
- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:* jednoczesne podawanie może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu. Ponadto równoległe leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek oraz wzrostu stężenia potasu.
- *Inhibitory mTOR lub inhibitory DPP-IV:* Zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego jest możliwe u pacjentów przyjmujących równoległe leki, takie jak inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub inhibitory DPP-IV (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna). Należy zachować ostrożność przy rozpoczynaniu terapii (patrz punkt 4.4).
- *Inhibitory neprylizyny (NEP):* Zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego zgłaszano przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów ACE (takich jak ramipril) oraz inhibitorów NEP (np. racekadotrylu) (patrz punkt 4.4).

Bisoprolol

Niezalecane skojarzenia:

We wszystkich wskazaniach:

- *Antagoniści wapnia typu werapamilu, a w mniejszym stopniu typu diltiazemu:* Negatywny wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego, przewodnictwo przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie werapamilu u pacjentów leczonych beta-adrenolitykami może prowadzić do głębokiego niedociśnienia i blokady przedsionkowo-komorowej.
- *Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo (np. klonidyna, metyldopa, moksonidyna, rylmenidyna):* Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych działających ośrodkowo może pogorszyć niewydolność serca poprzez zmniejszenie napięcia współczulnego ośrodkowego (zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe odstawienie, szczególnie przed zaprzestaniem stosowania beta-adrenolityków, może zwiększyć ryzyko wystąpienia „nadciśnienia z odbicia”.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca:

- *Leki przeciwartymiczne klasy I (np. dyzopiramid, chinidyna, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon):* Wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego może być nasilony, a negatywny efekt inotropowy zwiększony.

Skojarzenia, które należy stosować ze szczególną ostrożnością:

We wszystkich wskazaniach:

- *Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny (np. felodypina, amlodypina, nifedypina):* Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka dalszego pogorszenia czynności serca jako pompy, u pacjentów z niewydolnością serca.
- *Leki przeciwartymiczne klasy III (np. amiodaron):* Wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego może być nasilony.
- *Leki parasympatykomimetyczne:* Jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego, a tym samym zwiększać ryzyko bradykardii.
- *Leki stosowane miejscowo zawierające beta-adrenolityki (np. krople do oczu do leczenia jaskry):* Mogą nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu.
- *Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe:* Nasilenie działania hipoglikemicznego. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.
- *Środki znieczulające:* Osłabienie częstoskurczu odruchowego i zwiększone ryzyko niedociśnienia (więcej informacji na temat znieczulenia ogólnego znajduje się w punkcie 4.4).
- *Glikozydy naparstnicy:* Zwolnienie częstości akcji serca i wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.
- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne:* Mogą zmniejszać działanie hipotensyjne bisoprololu.
- *Leki beta-sympatykomimetyczne (np. izoprenalina, dobutamina):* Skojarzenie z bisoprololem może zmniejszyć działanie obu leków.
- *Sympatykomimetyki aktywujące zarówno receptory beta- jak i alfa-adrenergiczne (np. noradrenalina, adrenalina):* skojarzenie z bisoprololem może ujawnić działanie zwężające naczynia krwionośne tych leków, za pośrednictwem receptora alfa-adrenergicznego, prowadząc do wzrostu ciśnienia tętniczego i nasilenia chromania przestankowego. Uważa się, że takie interakcje są bardziej prawdopodobne w przypadku niselektywnych beta-adrenolityków.
- *Stosowanie równolegle z lekami przeciwnadciśnieniowymi oraz innymi lekami o potencjale obniżającym ciśnienie krwi (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, fenotiazyny):* Może spowodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z nadciśnieniem i chorobą wieńcową (dławicą piersiową):

- *Leki przeciwartymiczne klasy I (np. dyzopiramid, chinidyna, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon):* Wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego może być nasilony, a negatywny efekt inotropowy zwiększony.

Kombinacje wymagające rozważenia:

- *Meflochina:* Zwiększone ryzyko bradykardii.
- *Inhibitory monoaminoooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B):* Nasilone działanie hipotensyjne leków beta-adrenolitycznych, ale również ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Na podstawie dostępnych danych dotyczących pojedynczych składników produktu leczniczego Polpril Bisoprololu nie jest on zalecany w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Ramipryl

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po zastosowaniu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, choć nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuowanie leczenia inhibitorami ACE nie zostanie uznane za bezwzględnie konieczne, leczenie pacjentek planujących ciążę należy zmienić na inne leki

przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać, a w razie konieczności należy rozpocząć leczenie innymi lekami.

Stwierdzono, że narażenie na inhibitory ACE i (lub) antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczność dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitory ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i czaszki płodu. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Bisoprolol

Działanie farmakologiczne bisoprololu może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) rozwój płodu lub noworodka. Generalnie, leki beta-adrenolityczne zmniejszają perfuzję łożyska, co może wiązać się z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, samoistnym poronieniem i porodem przedwczesnym. Mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia) u płodu i noworodka.

Jeśli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, zaleca się stosowanie wybiórczych leków blokujących receptory beta-1-adrenergiczne.

Bisoprololu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli stosowanie bisoprololu zostanie uznane za konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez łożysko i rozwój płodu. W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu należy rozważyć inne leczenie. Noworodek musi pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Objawów hipoglikemii i bradykardii należy na ogół spodziewać się w pierwszych trzech dobach życia.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Polpril Bisoprolol w okresie karmienia piersią.

Ramipryl

Ponieważ brak danych na temat stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się stosowania ramiprylu, a preferowane są alternatywne metody leczenia o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Bisoprolol

Nie ma danych dotyczących przenikania bisoprololu do mleka ludzkiego ani na temat bezpieczeństwa ekspozycji na bisoprolol u niemowląt. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania bisoprololu.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności po zastosowaniu leku. Patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy) mogą utrudniać pacjentowi koncentrację i reagowanie, a tym samym stanowić ryzyko w sytuacjach, gdy te zdolności mają szczególne znaczenie (np. obsługa pojazdu lub maszyn).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje utrzymujący się suchy kaszel oraz reakcje spowodowane niedociśnieniem. Poważne działania niepożądane to: obrzęk naczynionaczyniowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia/agranulocytoza.

Najczęstsze reakcje niepożądane na bisoprolol to: zawroty głowy, ból głowy, marnięcie kończyn, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia i zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Poniżej wymienione działania niepożądane sklasyfikowane są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych jest uszeregowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Bisoprolol	Ramipril
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	-	eozynofilia
	Rzadko	-	zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczba płytek krwi
	Częstość nieznana	-	niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	-	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	-	zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częste	-	zwiększenie stężenia potasu we krwi
	Niezbyt często	-	anoreksja, zmniejszony apetyt
	Częstość nieznana	-	zwiększenie stężenia sodu we krwi
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	depresja, zaburzenia snu	obniżenie nastroju, zaburzenia snu, w tym senność, lęk, nerwowość, niepokój
	Rzadko	Koszmary senne, omamy	stan splątania
	Częstość nieznana	-	zaburzenia uwagi
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy*, ból głowy*	zawroty głowy, ból głowy
	Niezbyt często	-	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, paraestezje, utrata smaku, zaburzenia smaku
	Rzadko	omdlenie	drżenie, zaburzenia równowagi
	Częstość nieznana	-	niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwieny i przejściowy napad niedokrwieny,

			zaburzenia zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
Zaburzenia oka	Niezbyt często	-	zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie
	Rzadko	zmniejszone wydzielanie łez (należy rozważyć, jeśli pacjent używa soczewek kontaktowych)	zapalenie spojówek
	Bardzo rzadko	zapalenie spojówek	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	zaburzenia słuchu	niedosłuch, szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, pogorszenie istniejącej niewydolności serca,** bradykardia***	niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęk obwodowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	uczucie zimna lub drętwienia kończyn	nieodciśnienie, obniżone ciśnienie ortostatyczne, omdlenia,
	Niezbyt często	niedociśnienie	uderzenia gorąca
	Rzadko	-	zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń
	Częstość nieznana	-	zespół Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	-	suchy drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność
	Niezbyt często	skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie	skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, przekrwienie błony śluzowej nosa
	Rzadko	alergiczny nieżyt nosa	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcia	zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienne, dyskomfort brzucha, dyspepsja, nudności, wymioty, biegunka
	Niezbyt często	-	zapalenie trzustki (bardzo rzadko zgłaszano przypadki śmiertelne związane ze stosowaniem inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych,

			obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból brzucha w górnej części, w tym zapalenie żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej
	Rzadko	-	zapalenie języka
	Częstość nieznana	-	aftowe zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	-	wzrost aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej
	Rzadko	zapalenie wątroby	żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie komórek wątrobowych
	Częstość nieznana	-	ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (zgon był bardzo rzadkim przypadkiem)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	-	wysypka plamisto-grudkowa
	Niezbyt często	-	obrzęk naczynioruchowy; w bardzo rzadkich przypadkach obturacja dróg oddechowych spowodowana obrzękiem naczynioruchowym może prowadzić do zgonu; świąd, zwiększona potliwość
	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd skóry, zaczerwienienie, wysypka i obrzęk naczynioruchowy	złuszczące zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokci
	Bardzo rzadko	łysienie, beta-adrenolityki mogą wywoływać lub nasilać łuszczycę albo wywoływać wysypkę podobną do łuszczycy	reakcje nadwrażliwości na światło
	Częstość nieznana	-	martwica toksyczna rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca zwykła, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycowe zapalenie skóry, pemfigoid pęcherzowy lub liszajowata wysypka na skórze lub błonach śluzowych, łysienie plackowate
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	-	skurcze mięśni, ból mięśni
	Niezbyt często	osłabienie i skurcze mięśni	bóle stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	-	zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydzielanie moczu, nasilenie istniejącego białkomoczu, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	-	przejściowa impotencja związana z zaburzeniami erekcji, zmniejszone libido
	Rzadko	zaburzenia erekcji	-
	Częstość nieznana	-	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania	Często	zmęczenie*	ból w klatce piersiowej, zmęczenie
	Niezbyt często	astenia**	gorączka
	Rzadko	-	astenia
Badania diagnostyczne	Rzadko	Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT)	-

*Objawy te pojawiają się szczególnie na początku leczenia. Zazwyczaj są łagodne i często ustępują w ciągu 1-2 tygodni.

**Częstość występowania tych działań niepożądanych to: często u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

*** Częstość występowania tych działań niepożądanych to: bardzo często u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji o przedawkowaniu produktu leczniczego Polpril Bisu u ludzi.

Ramipryl

Objawy

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: nadmierne obwodowe rozszerzenie naczyń (z wyraźnym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe oraz niewydolność nerek.

Postępowanie

Pacjent powinien być ściśle monitorowany, a leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Zalecane postępowanie obejmuje pierwotną detoksykację (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz działania przywracające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest słabo usuwany z krążenia ogólnolustrojowego przez hemodializę.

Bisoprolol

Objawy

Najczęstsze objawy przedawkowania leków beta-adrenolitycznych to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (maksymalna dawka: 2 000 mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, u których wystąpiła bradykardia i (lub) niedociśnienie tętnicze; wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Istnieją znaczne, indywidualne różnice dotyczące wrażliwości na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu; prawdopodobnie pacjenci z niewydolnością serca są bardzo wrażliwi.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie bisoprololem, a następnie zapewnić leczenie podtrzymujące i leczenie objawowe. Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy.

Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych i zaleceń dla innych leków beta-adrenolitycznych, w klinicznie uzasadnionych przypadkach należy rozważyć następujące postępowanie:

- *Bradykardia*: Należy podać dożylnie atropinę. Jeśli reakcja jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach może być konieczne przezżyłne wszczęcie stymulatora serca.
- *Niedociśnienie*: Należy podawać płyny dożylnie oraz leki obkurczające naczynia. Korzystne może być dożylnie podanie glukagonu.
- *Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia)*: Należy monitorować stan pacjenta i podać izoprenalinę we wlewie dożylnym lub wszczęć przezżyłnie stymulator serca.
- *Ostre pogorszenie niewydolności serca*: Podać dożylnie leki moczopędne, leki o działaniu inotropowym dodatnim, leki rozszerzające naczynia.
- *Skurcz oskrzeli*: Podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, beta-2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilina.
- *Hipoglikemia*: Należy podać glukozę dożylnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory ACE, inne produkty złożone, kod ATC: C09BX05

Mechanizm działania

Ramipryl

Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje przekształcanie angiotensyny I do aktywnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy – czynnego związku rozszerzającego

naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń krwionośnych.

Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (u tych osób z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj występuje mała aktywność reniny) niż u pacjentów innych ras.

Bisoprolol

Bisoprolol jest beta-1-adrenolitykiem o dużej wybiórczości, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i istotnego klinicznie działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta-2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń, jak również do receptorów beta-2, związanych z regulacją metaboliczną. Dlatego zazwyczaj bisoprolol nie wywiera wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta-2. Wybiórcze działanie na receptory beta-1-adrenergiczne utrzymuje się również poza zakresem dawek terapeutycznych.

Działanie farmakodynamiczne

Ramipryl

Właściwości przeciwnadciśnieniowe:

Podanie ramiprylu powoduje wyraźne zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie występują duże zmiany przepływu osocza przez nerki ani wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego po podaniu dawki pojedynczej ujawnia się po upływie 1–2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie po podaniu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3–6 godzin po podaniu doustnym. Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu dawki pojedynczej utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół uzyskiwane po 3–4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas terapii długoterminowej trwającej 2 lata.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca:

Wykazano, że oprócz konwencjonalnego leczenia z zastosowaniem leków moczopędnych i opcjonalnie glikozydów nasercowych ramipryl jest skuteczny u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV według NYHA (ang. *New York Heart Association*). Lek miał korzystny wpływ na hemodynamikę serca (obniżał ciśnienie napełniania lewej i prawej komory, zmniejszał całkowity obwodowy opór naczyniowy, zwiększał pojemność minutową serca i poprawiał wskaźnik sercowy). Zmniejszał także aktywację neuroendokrynną.

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością serca, pojedyncza doustna dawka ramiprylu 5 mg lub 10 mg miała korzystny wpływ na zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego z odruchowym wzrostem pojemności minutowej.

Bisoprolol

Bisoprolol nie ma istotnego działania inotropowo ujemnego.

Bisoprolol osiąga maksymalne działanie 3-4 godziny po podaniu. Ze względu na okres półtrwania wynoszący 10-12 godzin, bisoprolol działa przez 24 godziny przy dawkowaniu raz na dobę. Maksymalne działanie bisoprololu obniżające ciśnienie tętnicze osiąga się zwykle po 2 tygodniach.

W przypadku doraźnego podania pacjentom z chorobą niedokrwienną serca bez przewlekłej niewydolności serca bisoprolol zmniejsza częstość akcji serca i objętość wyrzutową, a tym samym pojemność minutową serca i zużycie tlenu. W przypadku długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy zmniejsza się. Sugeruje się, że mechanizmem działania leżącym u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-adrenolityków jest zmniejszenie aktywności reninowej osocza.

Bisoprolol zmniejsza reakcję na pobudzenie współczulne poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych serca. Skutkuje to zwolnieniem tętna i kurczliwości, co powoduje zmniejszenie zużycia tlenu przez mięśnie sercowe, co jest pożądanym efektem w przypadku dławicy piersiowej związanej z istniejącą chorobą wieńcową.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Ramipryl

Profilaktyka zdarzeń sercowo-naczyniowych

Przeprowadzono profilaktyczne badanie kontrolowane placebo (badanie HOPE), w którym ramipryl dodano do standardowej terapii u ponad 9 200 pacjentów. Do badania włączono pacjentów z podwyższonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych po przebytej chorobie sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (w wywiadzie: choroba wieńcowa, udar mózgu lub choroba naczyń obwodowych) lub cukrzycą z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, małe stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości lub palenie papierosów). Badanie wykazało, że ramipryl statystycznie istotnie zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, zarówno osobno, jak i łącznie (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy).

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipril %	Placebo %	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	Wartość p
Wszyscy pacjenci	n = 4 645	n = 4 652		
Zdarzenia składające się na pierwszorzędowy punkt końcowy	14,0	17,8	0,78 (0,70- 0,86)	<0,001
<i>Zawał mięśnia sercowego</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70- 0,90)</i>	<i><0,001</i>
<i>Zgon z powodów sercowo-naczyniowych</i>	<i>6,1</i>	<i>8,1</i>	<i>0,74 (0,64- 0,87)</i>	<i><0,001</i>
<i>Udar</i>	<i>3,4</i>	<i>4,9</i>	<i>0,68 (0,56- 0,84)</i>	<i><0,001</i>
Drugorzędowe punkty końcowe				
<i>Zgon z dowolnej przyczyny</i>	<i>10,4</i>	<i>12,2</i>	<i>0,84 (0,75- 0,95)</i>	<i>0,005</i>
<i>Konieczność rewaskularyzacji</i>	<i>16,0</i>	<i>18,3</i>	<i>0,85 (0,77- 0,94)</i>	<i>0,002</i>
<i>Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej</i>	<i>12,1</i>	<i>12,3</i>	<i>0,98 (0,87- 1,10)</i>	<i>wynik statystycznie nieistotny</i>

<i>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Powikłania związane z cukrzycą</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE, będącym z góry określonym badaniem podrzędnym badania HOPE, oceniano wpływ dodania ramiprylu w dawce 10 mg do aktualnego schematu leczenia w porównaniu z placebo u 3 577 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat (bez górnej granicy wieku), z przeważającą większością cukrzycy typu 2 (i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego), z prawidłowym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym.

Wstępna analiza wykazała, że u 117 (6,5%) uczestników przyjmujących ramipryl i 149 (8,4%) przyjmujących placebo rozwinęła się jawna nefropatia, co odpowiada RRR 24%; 95% CI [3-40], $p = 0,027$.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS):

W dwóch dużych randomizowanych badaniach kontrolowanych [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] oceniano stosowanie skojarzenia inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET przeprowadzono u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi lub mózgowo-naczyniowymi w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z objawami uszkodzenia narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D przeprowadzono u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, natomiast zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia w porównaniu z monoterapią. Biorąc pod uwagę podobne właściwości farmakodynamiczne, wyniki te mają również znaczenie dla innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II nie powinny być zatem stosowane jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było badaniem mającym na celu sprawdzenie korzyści wynikających z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub oboma tymi chorobami. Badanie zostało przedwcześnie zakończone ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niekorzystnych wyników. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie otrzymującej placebo. Ponadto w grupie otrzymującej aliskiren częściej zgłaszano zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) niż w grupie placebo.

Wtórna profilaktyka po ostrym zawale mięśnia sercowego

W badaniu AIRE wzięło udział ponad 2 000 pacjentów z przejściowymi/trwałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem rozpoczęto od 3 do 10 dni po ostrym zawale mięśnia sercowego. Badanie wykazało, że po średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy śmiertelność wśród pacjentów leczonych ramiprylem wyniosła 16,9%, a wśród pacjentów otrzymujących placebo – 22,6%. Oznacza to bezwzględną redukcję śmiertelności o 5,7% i względną redukcję ryzyka o 27% (95% CI [11–40%]).

Bisoprolol

W badaniu CIBIS II wzięło udział łącznie 2 647 pacjentów. U 83% ($n = 2202$) występowała niewydolność serca klasy III według klasyfikacji NYHA, a u 17% ($n = 445$) klasy IV według klasyfikacji NYHA. U tych pacjentów występowała stabilna objawowa skurczowa niewydolność serca

(frakcja wyrzutowa <35% na podstawie badania echokardiograficznego). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (względna redukcja o 34%). Zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% w porównaniu z 6,3%, względna redukcja 44%) oraz zmniejszenie liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w porównaniu z 17,6%, względna redukcja 36%). Wreszcie wykazano znaczną poprawę stanu czynnościowego zgodnie z klasyfikacją NYHA. Podczas rozpoczynania i dostosowywania dawki bisoprololu obserwowano hospitalizacje z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia (0,23%) i ostrej dekompensacji (4,97%), ale nie były one częstsze niż w grupie placebo (0%, 0,3% i 6,74%). Liczba śmiertelnych i powodujących niepełnosprawność udarów mózgu w całym okresie badania wyniosła 20 w grupie bisoprololu i 15 w grupie placebo.

W badaniu CIBIS III wzięło udział 1 010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca (CHF; klasa II lub III według NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami ani antagonistami receptora angiotensyny. Pacjenci byli leczeni skojarzeniem bisoprololu i enalaprylu przez 6 do 24 miesięcy po początkowym 6-miesięcznym leczeniu bisoprololem lub enalaprylem.

Zaobserwowano tendencję do częstszego nasilania się przewlekłej niewydolności serca, gdy bisoprolol był stosowany jako leczenie początkowe przez 6 miesięcy. W analizie zgodnej z protokołem nie wykazano równoważności leczenia rozpoczynającego się od bisoprololu w porównaniu z leczeniem rozpoczynającym się od enalaprylu, chociaż obie strategie rozpoczęcia leczenia CHF wykazały podobny odsetek pierwotnego złożonego punktu końcowego, jakim była śmierć i hospitalizacja na koniec badania (32,4% w grupie rozpoczynającej leczenie od bisoprololu w porównaniu z 33,1% w grupie rozpoczynającej leczenie od enalaprylu, populacja zgodna z protokołem). Badanie pokazuje, że bisoprolol może być również stosowany u starszych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w postaci łagodnej do umiarkowanej.

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2)

Ramipryl

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 244 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (73% nadciśnienie pierwotne) w wieku od 6 do 16 lat pacjenci otrzymywali małą, średnią lub dużą dawkę ramiprylu w celu osiągnięcia stężenia ramiprylatu w osoczu odpowiadającego dawkom dla dorosłych wynoszącym 1,25 mg, 5 mg i 20 mg w przeliczeniu na masę ciała. Po 4 tygodniach leczenia ramipryl okazał się nieskuteczny w obniżaniu skurczowego ciśnienia krwi, ale w najwyższej dawce obniżył rozkurczowe ciśnienie krwi. Zarówno średnia, jak i duża dawka ramiprylu wykazały znaczne obniżenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym.

Działania tego nie zaobserwowano w 4-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z eskalacją dawki i odstawieniem leku, przeprowadzonym u 218 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (75% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), w którym zarówno rozkurczowe, jak i skurczowe ciśnienie krwi wykazało niewielki powrót do wartości wyjściowych, ale nie było to statystycznie istotne, we wszystkich trzech badanych poziomach dawek [mała dawka (0,625 mg–2,5 mg), średnia dawka (2,5 mg–10 mg) lub duża dawka (5 mg–20 mg)] ramiprylu w oparciu o masę ciała. W przypadku ramiprylu nie zaobserwowano liniowej zależności reakcji od dawki u dzieci.

Bisoprolol

Nie ma doświadczenia ze stosowaniem bisoprololu u dzieci i młodzieży.

Polpril Biso

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań dla produktu leczniczego Polpril Biso we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu, „leczenie nadciśnienia tętniczego” ze względu na brak istotnych korzyści terapeutycznych w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ramipryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i w ciągu godziny osiąga stężenie maksymalne w osoczu. Na podstawie ilości odzyskiwanej z moczu ustalono, że stopień wchłaniania wynosi co najmniej 56% i nie zmienia się w istotnym stopniu w przypadku obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym ramiprylu w dawkach 2,5 mg i 5 mg wynosi 45%.

Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga stężenie maksymalne w osoczu po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie równowagi dynamicznej, po podawaniu raz na dobę typowych dawek ramiprylu, uzyskuje się po około czterech dobach leczenia.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, a także do estru i kwasu diketopiperazynowego, oraz glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity są wydalone głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ze względu na silne, nasycone wiązanie z ACE i powolne oddzielanie się od enzymu, ramiprylat wykazuje przedłużoną eliminację w fazie końcowej przy bardzo małych stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu podawanych raz na dobę efektywny okres półtrwania stężenia ramiprylatu wynosił 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg i był dłuższy dla mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica ta wiąże się z wysycalną zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Wydalanie ramiprylatu przez nerki jest ograniczone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens ramiprylatu jest proporcjonalnie powiązany z klirinem kreatyniny. Skutkuje to podwyższonym stężeniem ramiprylatu w osoczu, które zmniejsza wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu był opóźniony z powodu zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych, a stężenie ramiprylu w osoczu u tych pacjentów zwiększa się. Maksymalne stężenia ramiprylatu u tych pacjentów nie różnią się jednak od tych obserwowanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej nie wykrywa się ramiprylu w mleku matki. Skutek po podaniu dawek wielokrotnych nie jest jednak znany.

Bisoprolol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym bisoprolol jest wchłaniany niemal całkowicie (>90%) z przewodu pokarmowego. Ze względu na niewielki efekt pierwszego przejścia (około 10%), jego biodostępność wynosi około 90% po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg mc. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%.

Metabolizm i eliminacja

Bisoprolol jest wydany z organizmu dwiema równorzędnymi drogami. 50% jest metabolizowane przez wątrobę do nieaktywnych metabolitów, które są następnie wydane przez nerki. Pozostałe 50% jest wydane przez nerki w postaci niezmienionej. Całkowity klirens wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10–12 godzin.

Liniowość/nieliniowość

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i niezależna od wieku.

5.3 Dane dotyczące bezpieczeństwa przedklinicznego

Ramipryl

Stwierdzono, że doustne podawanie ramiprylu nie wykazuje ostrej toksyczności u gryzoni i psów. Badania dotyczące długotrwałego podawania doustnego przeprowadzono na szczurach, psach i małpach. U wszystkich trzech gatunków stwierdzono zmiany stężenia elektrolitów w osoczu i zmiany w obrazie krwi.

U psów i małp po podaniu ramiprylu w dawce 250 mg/kg na dobę stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest wyrazem aktywności farmakodynamicznej tego leku.

Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg na dobę bez szkodliwych skutków.

U bardzo młodych szczurów, którym podano pojedynczą dawkę ramiprylu, zaobserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość prowadzone na szczurach, królikach i małpach nie wykazały teratogennych właściwości leku.

Nie stwierdzono zaburzenia płodności u samców ani samic szczurów.

Podawanie ramiprylu samicom szczurów w okresie ciąży i laktacji powodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa przy dawkach dobowych wynoszących 50 mg/kg lub większych.

Szeroko zakrojone badania mutagenności z wykorzystaniem kilku systemów testowych nie wykazały, aby ramipryl posiadał właściwości mutagenne lub genotoksyczne.

Bisoprolol

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję bisoprolol nie miał wpływu na płodność ani inne zdolności reprodukcyjne.

Tak jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol stosowany w dużych dawkach wykazywał toksyczne działanie u ciężarnej samicy (zmniejszone przyjmowanie pokarmu i zmniejszenie masy ciała) i toksyczne działanie na zarodek/płód (zwiększona częstość resorpcji płodu, zmniejszona masa urodzeniowa potomstwa, opóźniony rozwój fizyczny), jednak nie wykazywał działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Mikrokryształiczna celuloza

Glikolan sodowy skrobi typu A

Krzemionka, koloidalna bezwodna

Krzemionka, koloidalna hydrofobowa

Stearynian magnezu

Krospowidon typu B

Hypromeloza
Żelaza tlenek żółty (E172)
Sodu stearylofumarany

Kapsułka:

Polpril Bisol, 5 mg + 5 mg:

Żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), czerwien allura AC (E129), błękit brylantowy FCF (E133), żelaza tlenek żółty (E172).

Polpril Bisol, 5 mg + 10 mg:

Żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), czerwien allura AC (E129), błękit brylantowy FCF (E133), żółcień chinolinowa (E104).

Polpril Bisol, 10 mg + 5 mg:

Żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172), azorubina (karmioizyna) (E122), żelaza tlenek żółty (E172).

Polpril Bisol, 10 mg + 10 mg:

Żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172), azorubina (karmioizyna) (E122), żółcień chinolinowa (E104).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 lub 60 twardych kapsułek w blistrach OPA/Al/PVC//Al, zapakowanych w tekturowe pudełko.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**