

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polpril Nebi, 2,5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Polpril Nebi, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Polpril Nebi, 2,5 mg + 5 mg

Każda kapsułka twarda zawiera 2,5 mg ramiprylu i 5,45 mg nebiwololu chlorowodorku, co odpowiada 5 mg nebiwololu.

Polpril Nebi, 5 mg + 5 mg

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu i 5,45 mg nebiwololu chlorowodorku, co odpowiada 5 mg nebiwololu.

Polpril Nebi, 10 mg + 5 mg

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu i 5,45 mg nebiwololu chlorowodorku, co odpowiada 5 mg nebiwololu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde (kapsułki)

Polpril Nebi, 2,5 mg + 5 mg

kapsułki żelatynowe twarde z żółtym korpusem z nadrukiem „2,5+5” i niebieskim przezroczystym wieczkiem (zielony kolor w miejscu połączenia wieczka i korpusu); wielkość kapsułki - nr 1 (długość około 19,4 mm); wypełnienie kapsułki stanowi biały lub prawie biały proszek oraz biała lub prawie biała tabletką.

Polpril Nebi, 5 mg + 5 mg

kapsułki żelatynowe twarde z pomarańczowym korpusem z nadrukiem „5+5” i niebieskim przezroczystym wieczkiem (ciemnozielony kolor w miejscu połączenia wieczka i korpusu); wielkość kapsułki - nr 1 (długość około 19,4 mm); wypełnienie kapsułki stanowi biały lub prawie biały proszek oraz biała lub prawie biała tabletką.

Polpril Nebi, 10 mg + 5 mg

kapsułki żelatynowe twarde z ciemnoczerwonym korpusem z nadrukiem „10+5” i niebieskim przezroczystym wieczkiem (granatowy kolor w miejscu połączenia wieczka i korpusu); wielkość kapsułki - nr 1 (długość około 19,4 mm); wypełnienie kapsułki stanowi biały lub prawie biały proszek oraz biała lub prawie biała tabletką.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

Polpril Nebi jest wskazany w:

- leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;

- leczeniu przewlekłej niewydolności serca jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
- leczeniu choroby wieńcowej jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
- leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
- leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka dobową to jedna kapsułka o określonej mocy.

Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczęcia leczenia.

Przed zmianą na Polpril Nebi pacjenci powinni być kontrolowani za pomocą stabilnych dawek produktów zawierających pojedyncze substancje czynne przyjmowane w tym samym czasie przez co najmniej 4 tygodnie. Dawkę leku Polpril Nebi należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych leku w momencie zmiany leczenia.

Jeśli zmiana dawkowania jest wymagana dla którejkolwiek z substancji czynnych w produkcie złożonym leku z jakiegokolwiek powodu (np. powiązana nowo zdiagnozowana choroba, zmiana stanu pacjenta lub z powodu interakcji lekowej), w celu ustalenia dawkowania należy określić odpowiednią dawkę poszczególnych substancji czynnych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ Polpril Nebi jest stosowany wyłącznie jako terapia substytucyjna, dawki każdej substancji czynnej należy ustalić podczas stosowania produktów jednoskładnikowych.

Dobową dawkę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy określić na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

klirens kreatyniny	Zalecana dawka
≥ 60 ml/min	1 kapsułka o podanej mocy na dobę.
30-60 ml/min	Nie zaleca się stosowania produktu. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawkowania poszczególnych składników.
10-30 ml/min	Nie zaleca się stosowania produktu. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawkowania poszczególnych składników.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym poddawani hemodializie: ramipryl jest dializowany w niewielkim stopniu; maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg ramiprylu, dlatego produkt o mocy 10 mg + 5 mg jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Polpril Nebi jest przeciwwskazane ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania nebiwololu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być niższe, a kolejne dawki powinny być stopniowo zwiększane ze względu na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i wyniszczonych. Należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. Jednak ze względu na ograniczone doświadczenie u pacjentów powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i bardzo dokładnie kontrolować tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z nebiwololem u dzieci i młodzieży. Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ramiprylu u dzieci.

Dostępne obecnie dane są opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, jednak nie można ustalić konkretnych zaleceń odnośnie dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Polpril Nebi codziennie o tej samej porze.

Polpril Nebi można przyjmować przed posiłkami, w trakcie lub po posiłkach, ponieważ przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2). Polpril Nebi należy połykać, popijając płynem. Produktu nie wolno go żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub inne inhibitory ACE (enzymu konwertującego angiotensynę, ang. *Angiotensin Converting Enzyme, ACE*), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub spowodowany wcześniejszym obrzękiem naczynioruchowym podczas stosowania inhibitorów ACE lub AIIRA).
- Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej w jednej czynnej nerce.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Polpril Nebi nie może być stosowany u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnością hemodynamiczną.
- Jednoczesne stosowanie Polpril Nebi z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylu z walsartanem. Nie wolno rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po 36 godzinach od ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz również punkty 4.4 i 4.5).
- Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby.
- Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody niewyrównanej niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym.
- Zespół chorej zatoki, w tym blok zatokowo-przedsionkowy.
- Blok serca II i III stopnia (bez wszczepionego stymulatora).
- Skurcz oskrzeli i astma oskrzelowa w wywiadzie.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Kwasica metaboliczna.
- Bradykardia (częstość akcji serca < 60 uderzeń na minutę przed rozpoczęciem leczenia).
- Niedociśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi $< 90 \text{ mmHg}$).
- Ciężkie zaburzenia krążenia obwodowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

- *Ciąża*

Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipryl, nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę, zaleca się zmianę sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE należy natychmiast przerwać, a w razie konieczności należy włączyć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

- *Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii*

- *Pacjenci z bardzo dużą aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron*

Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i zaburzeń czynności nerek w wyniku zahamowania działania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy, a także po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron i konieczny jest nadzór medyczny obejmujący monitorowanie ciśnienia tętniczego, w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym zaburzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej)
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami)
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać hipotonię.

Ogólnie przed włączeniem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoborów sodu (choć u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

- *Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*

- *Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii*

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi chirurgiczne

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

Kontrolowanie czynności nerek

Czynność nerek należy oceniać przed leczeniem i w trakcie leczenia, a dawkowanie należy dostosowywać zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładna kontrola jest wymagana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy stwierdzano u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia ramiprylem. Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjenta należy wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy jelit opisywano u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z nudnościami lub wymiotami lub bez nich).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez zaburzeń) (patrz punkt 4.5). U pacjentów przyjmujących już jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergenów wzrasta pod wpływem zahamowania działania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania ramiprylu przed odczulaniem.

Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprim lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny oraz u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat), u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą lub pacjentów przyjmujących inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu, lub w takich stanach jak odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna może wystąpić hiperkaliemia.

Leki moczopędne oszczędzające potas i antagoniści receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, należy także kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię i (lub) agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. Donoszono również o przypadkach hamowania czynności szpiku kostnego. Zaleca się kontrolę liczby leukocytów, aby umożliwić wykrycie leukopenii. Częstsze badania kontrolne należy wykonywać w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z kolagenozami (np. toczeń rumieniowaty układowy lub twardzina) i u wszystkich leczonych innymi lekami, które mogą wywoływać zmiany w obrazie krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

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

Podobnie jak inne inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów pozostałych ras, prawdopodobnie z powodu

częstszego występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Typowo kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy brać pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, 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 należy ściśle monitorować.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich leków blokujących receptory beta-adrenergiczne:

Znieczulenie ogólne

Utrzymująca się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. Jeśli blokada receptorów beta-adrenergicznych jest przerywana w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie beta-adrenolityków co najmniej na 24 godziny przed zabiegiem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych środków znieczulających, wpływających depresyjnie na mięsień sercowy. Można zapobiec wystąpieniu reakcji ze strony nerwu błędnego poprzez dożylną podanie atropiny.

Układ sercowo-naczyniowy

Nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca, aż do ustabilizowania się ich stanu.

U pacjentów z chorobą wieńcową leczenie beta-adrenolitykami należy przerywać stopniowo, tj. przez ponad 1-2 tygodnie. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą wywoływać bradykardię: jeśli częstość tętna wynosi poniżej 50-55 uderzeń na minutę w spoczynku i (lub) pacjent odczuwa objawy wskazujące na bradykardię, dawkę należy zmniejszyć.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych:

- u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynauda, chromanie przestankowe), ponieważ może wystąpić zaostrzenie tych zaburzeń;
- u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia, ze względu na negatywny wpływ beta-adrenolityków na czas przewodzenia;
- u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala z powodu ryzyka niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych za pośrednictwem receptorów alfa: leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać liczbę i czas trwania napadów dławicowych.

Zwykle nie zaleca się jednoczesnego podawania nebiwololu z antagonistami kanału wapniowego typu werapamilu i diltiazemu, z lekami przeciwykrztusowymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo; szczegóły przedstawiono w punkcie 4.5.

Metabolizm/układ endokrynologiczny

Polpril Nebi nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Należy jednak u tych pacjentów zachować ostrożność, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy tachykardii w nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie produktu może nasilić objawy.

Układ oddechowy

U pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc leki blokujące receptory beta-adrenergiczne należy stosować ostrożnie, ponieważ leki te mogą nasilać zwężenie dróg oddechowych.

Inne

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie powinni przyjmować beta-adrenolityki jedynie po dokładnym rozważeniu.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać wrażliwość na alergenry oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych.

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwololem wymaga regularnej obserwacji. Dawkowanie i sposób podawania opisane są w punkcie 4.2. Nie należy nagle przerywać leczenia, chyba że jest to wyraźnie zalecone. Dodatkowe informacje przedstawiono w punkcie 4.2.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Leczenie pozaustrojowe, w którym krew ma kontakt z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja przez niektóre błony wysokoprzepływowe (np. poliakrylonitrylowe) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane z 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).

Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas
Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty

solu kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając ramipryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Dlatego nie zaleca się leczenia skojarzonego ramiprylem i wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): może wystąpić zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 dotyczący leków moczopędnych).

Sympatomimetyki wazopresyjne i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu: zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać liczbę krwinek: zwiększone prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i w ten sposób nasilać jego toksyczność. Należy kontrolować stężenie litu we krwi.

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy: możliwość osłabienia przeciwnadciśnieniowego działania ramiprylu. Ponadto jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu.

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność na początku leczenia.

Poniższe interakcje dotyczą wszystkich leków blokujących receptory beta-adrenergiczne:

Niezalecane leczenie skojarzone:

Leki przeciwwarytmiczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): może wystąpić nasilony wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększone ujemne działanie inotropowe (patrz punkt 4.4).

Antagoniści kanału wapniowego typu werapamilu/diltiazemu: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie werapamilu pacjentom leczonym beta-adrenolitykiem może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metylodopa, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych działających ośrodkowo może nasilić niewydolność serca poprzez zmniejszenie napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń) (patrz punkt 4.4). Nagłe odstawienie leku, zwłaszcza poprzedzające przerwanie leczenia beta-adrenolitykiem, może zwiększyć ryzyko „nadciśnienia z odbicia”.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności:

Leki przeciwartmyczne klasy III (amiodaron): może wystąpić nasilony wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Środki do znieczulenia ogólnego - halogenowe środki wziewne: jednoczesne podawanie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych i środków do znieczulenia ogólnego może tłumić odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Należy stosować ogólną zasadę unikania nagłego odstawienia leku beta-adrenolitycznego. Należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta leku Polpril Nebi.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: chociaż nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia).

Baklofen (lek zwiotczający mięśnie), amifostyna (przeciwnowotworowy lek pomocniczy): jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi prawdopodobnie nasila zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć:

Glikozydy naparstnicy: jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Badania kliniczne nebiwololu nie wykazały klinicznych objawów interakcji. Nebiwolol nie wpływa na kinetykę digoksyny.

Antagoniści kanału wapniowego typu dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina): jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia, nie można też wykluczyć zwiększonego ryzyka dalszego pogorszenia czynności komór serca u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, barbiturany i pochodne fenotiazyny), azotany organiczne jak również inne leki przeciwnadciśnieniowe: jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków (działanie addycyjne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): brak wpływu na obniżające ciśnienie krwi działanie nebiwololu.

Leki sympatykomimetyczne: jednoczesne stosowanie może osłabiać działanie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. Beta-adrenolityki mogą prowadzić do niehamowanej aktywności alfa-adrenergicznej produktów sympatykomimetycznych, zarówno z działaniem alfa- jak i beta-adrenergicznym (ryzyko nadciśnienia tętniczego, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ w metabolizmie nebiwololu bierze udział izoenzym CYP2D6, jednoczesne stosowanie substancji hamujących ten enzym, zwłaszcza paroksetyny, fluoksetyny, tiorydazyny i chinidyny może prowadzić do zwiększonego stężenia nebiwololu w osoczu, z czym wiąże się zwiększone ryzyko bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie cymetydyny zwiększa stężenie nebiwololu w osoczu, bez zmiany działania klinicznego. Jednoczesne podawanie ranitydyny nie wpływało na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolel i leki zubożniające mogą być stosowane jednocześnie pod warunkiem, że PolprilNebi podawany jest z posiłkiem, a leki zubożniające pomiędzy posiłkami.

Jednoczesne stosowanie nebiwololu i nikardypiny nieznacznie zwiększa stężenia obu leków w osoczu, bez zmiany ich działania klinicznego. Jednoczesne przyjmowanie alkoholu, furosemidu lub hydrochlorotiazydu nie wpływało na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolel nie wpływa na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ramipryl

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4.). Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3. i 4.4.).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Inhibitory ACE przyjmowane w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywierają toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i budowy czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy ściśle obserwować w kierunku hipotonii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nebiwolel

Działanie farmakologiczne nebiwololu może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) na płód/noworodka. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, poronieniem lub porodem przedwczesnym. U płodu i noworodka mogą wystąpić objawy niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie lekami beta-adrenolitycznymi jest konieczne, zalecane są leki wybiórczo blokujące receptory beta₁-adrenergiczne.

Nie należy stosować nebiwololu podczas ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Jeśli uznano, że leczenie nebiwolelem jest konieczne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W przypadku szkodliwych działań na ciążę lub płód, należy rozważyć leczenie alternatywne. Noworodki muszą znajdować się pod ścisłą kontrolą. Objawy hipoglikemii i bradykardii najczęściej występują w ciągu pierwszych trzech dni.

Karmienie piersią

Dotyczące ramiprylu

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), ramipryl nie jest zalecany i wskazane jest stosowanie innych schematów terapeutycznych o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku noworodków i wcześniaków.

Dotyczące nebiwololu

Badania na zwierzętach wykazały, że nebiwolol przenika do mleka. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego. Większość beta-adrenolityków, zwłaszcza związki lipofilne, takie jak nebiwolol i jego czynne metabolity, przenika do mleka, chociaż w zmiennych ilościach. Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania nebiwololu.

Płodność

Nebiwolol nie miał wpływu na płodność szczurów, z wyjątkiem dawek kilkakrotnie wyższych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, kiedy obserwowano działania niepożądane na męskie i żeńskie narządy rozrodcze szczurów i myszy. Wpływ nebiwololu na płodność ludzi jest nieznany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy lub zmęczenie) mogą zaburzać zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania, stanowiąc zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn). Sytuacje te występują głównie na początku leczenia lub podczas zmiany z innych leków. Po podaniu pierwszej dawki lub po kolejnych zwiększeniach dawki nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn przez kilka godzin.

4.8 Działania niepożądane

Ramipryl

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje wywołane hipotonią. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia/agranulocytoza.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: 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 ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi		Niewydolność kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia endokrynologiczne					Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, podwyższone miedzi przeciwciał przeciwyjadrowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Podwyższone stężenie potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			Obniżenie stężenia sodu we krwi
Zaburzenia psychiczne		Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zaburzenia snu, w tym senność	Stan splątania		Zaburzenia uwagi
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, brak czucia smaku, zaburzenia czucia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie mózgu, w tym niedokrwienne i przemijające niedokrwienne upośledzenie zdolności psychomotorycznej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia obejmujące nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia słuchu, szumy uszne		
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie, obrzęk obwodowy			
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenie	Uderzenia gorąca	Zwężenia naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia,	Zapalenie trzustki (bardzo rzadko zgłaszano przypadki śmiertelne podczas stosowania	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej

	dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty	inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcie, suchość w jamie ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferaz i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej	Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby (przypadek zgonu występuje bardzo rzadko)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	Obrzęk naczynioruchowy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczynioruchowym może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza (oddzielenie się płytki paznokciowej od jej łożyska)	Nadwrażliwość na światło	Martwica toksyczna, rozplywna nasłuzowa, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczykowate, zapalenie skóry, pęcherzykowate, liszajowata osłyszająca wysypka na błonach śluzowych, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni	Ból stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Przemijająca impotencja, zmniejszenie libido			Ginekomastia

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		
---	------------------------------------	----------	---------	--	--

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo ramiprylu monitorowano u 325 dzieci i nastolatków, w wieku od 2 do 16 lat, w 2 badaniach klinicznych. Podczas gdy charakter i stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych są podobne jak w przypadku osób dorosłych, częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych jest większa u dzieci:

- Częstoskurcz, przekrwienie błony śluzowej nosa i nieżyt nosa występują „często” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz „niezbyt często” (tj. $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) w populacji pacjentów dorosłych.
- Zapalenie spojówek występuje „często” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz „rzadko” (tj. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) w populacji pacjentów dorosłych.
- Drżenie i pokrzywka występują „niezbyt często” (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz „rzadko” (tj. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) w populacji pacjentów dorosłych.

Ogólny profil bezpieczeństwa ramiprylu w przypadku pacjentów z grupy dzieci i młodzieży nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa obserwowanego wśród osób dorosłych.

Nebiwołol

Zgłoszone działania niepożądane, które w większości przypadków miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, wymieniono w tabeli poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		Koszmary senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, parestezje		Omdlenia	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		Bradykardia, niewydolność serca, spowolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) blok przedsionkowo-komorowy		
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, chromanie przestankowe (lub jego nasilenie)		

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie, nudności, biegunka	Dyspepsja, wzdęcia, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka rumieniowa	Nasilenie łuszczycy	Pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Impotencja		
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Zmęczenie, obrzęk			

Podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne obserwowano także następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, splątanie, oziębienie/zasinienie kończyn, objaw Raynauda, suchość oczu i zespół oczno-słuzówkowo-skinny typowy dla praktololu.

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

Ramipryl

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem tętniczym, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia równowagi elektrolitowej i niewydolność nerek. Pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych metod należą: zabiegi usuwające substancję czynną z organizmu (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz techniki zapewniające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

Nebiwolol

Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu.

Objawy

Objawy przedawkowania beta-adrenolityków to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i ostra niewydolność serca.

Leczenie

W przypadku przedawkowania lub nadwrażliwości, pacjenta należy poddać szczegółowej obserwacji i leczeniu na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu produktu pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec przez płukanie żołądka oraz podanie węgla aktywnego i środków przeczyszczających. Może być konieczne zastosowanie oddychania wspomagane. Bradykardię lub nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć przez podawanie atropiny lub metyloatropiny. Niedociśnienie i wstrząs należy leczyć podaniem osocza lub preparatów osoczozastępczych oraz, w razie konieczności, podawaniem amin katecholowych. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać podając w powolnym wlewie dożylnym izoprenaliny chlorowodorek, rozpoczynając od dawki około 5 µg/min lub dobutaminę, rozpoczynając od dawki 2,5 µg/min, aż do uzyskania pożądanego działania. W przypadku braku reakcji na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. Gdy powyższe sposoby okażą się nieskuteczne, należy rozważyć dożylne podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg mc. W razie konieczności dawkę można powtórzyć w ciągu godziny, a następnie, jeśli będzie to konieczne, można podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg mc. na godzinę. W skrajnych przypadkach bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne może być konieczne wszczęcie stymulatora serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny w innych skojarzeniach, kod ATC: C09BX

Mechanizm działania

Ramipryl

Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej 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. Przeciętna reakcja 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.

Nebiwołol

Nebiwołol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów: nebiwołolu SRRR (lub d-nebiwołolu) i nebiwołolu RSSS (lub l-nebiwołolu). Wykazuje dwa działania farmakologiczne:

- Jest konkurencyjnym i wybiórczym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych: działanie to przypisywane jest enancjomerowi SRRR (d-enancjomerowi).
- Wykazuje łagodne działanie rozszerzające naczynia, które wynika z oddziaływania na szlak przemian metabolicznych L-argininy/tlenku azotu.

Działanie farmakodynamiczne

Ramipryl

Właściwości hipotensyjne

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 krwi w pozycji leżącej i stojącej bez wyrównawczego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego po podaniu dawki pojedynczej staje się widoczny po upływie 1 do 2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie po podaniu pojedynczej dawki występuje zwykle 3 do 6 godzin po doustnym zastosowaniu leku. 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 do 4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas leczenia długoterminowego trwającego 2 lata.

Nagłe przerwanie stosowania ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (ang. *New York Heart Association*) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę w sercu (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywność neuroendokrynną.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Profilaktyka sercowo-naczyniowa/Działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono profilaktyczne badanie kontrolowane placebo (badanie HOPE), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów z podwyższonym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego z powodu choroby sercowo-naczyniowej o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) albo cukrzycy z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, zmniejszone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości lub palenie papierosów). W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru, pojedynczo i łącznie (pierwotne złożone punkty końcowe).

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	P
	%	%		
Wszyscy pacjenci	N = 4645	N = 4652		
Pierwotne złożone punkty końcowe	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Zawał mięśnia sercowego	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Udar	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zgon ze wszystkich przyczyn	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Konieczność rewaskularyzacji	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Powikłania związane z cukrzycą	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym uprzednio zdefiniowany punkt badania HOPE, oceniano wpływ dołączenia 10 mg ramiprylu do stosowanego schematu leczniczego wobec placebo u 3577 pacjentów w wieku ≥ 55 lat (bez górnego limitu wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka CV), z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

W pierwotnej analizie stwierdzono, że u 117 (6,5%) uczestników przyjmujących ramipryl i 149 (8,4%) przyjmujących placebo wystąpiła jawna nefropatia, co odpowiada RRR 24%; 95%CI [3-40], $p=0,027$.

Badanie REIN, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą w grupach równoległych zaplanowane w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (w wieku 18–70 lat) z łagodnym (tj. średnie wydalanie białka z moczem >1 i <3 g/24 godz.) lub ciężkim białkomoczem (≥ 3 g/24 godz.) wywołanym przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. W obu podgrupach pacjentów przeprowadzono następnie stratyfikację.

Podstawowa analiza w grupie pacjentów z najcięższym białkomoczem (podgrupa zakończona wcześniej ze względu na korzyści w ramieniu leczonym ramiprylem) wykazała, iż średnia wartość obniżenia GFR na miesiąc była niższa u chorych leczonych ramiprylem niż placebo: $-0,54$ ($0,66$) wobec $-0,88$ ($1,03$) ml/min/miesiąc, $p=0,038$. Różnica między grupami wynosiła $0,34$ [$0,03$ – $0,65$] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem osiągnęło punkt końcowy w postaci podwojenia początkowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo ($p=0,02$).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

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 Veterans Affairs Nephropathy 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 leków blokujących receptory angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz leków blokujących receptory 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 i (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe 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.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Badanie AIRE obejmowało ponad 2000 pacjentów z przemijającymi/stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem było

włączane w ciągu 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. W badaniu wykazano, że po średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy umieralność w grupie pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, a w grupie pacjentów leczonych placebo - 22,6%. Oznacza to bezwzględną redukcję umieralności na poziomie 5,7% oraz względne zmniejszenie ryzyka na poziomie 27% (95% CI, od 11% do 40%).

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym z udziałem 244 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (73% przypadków nadciśnienia tętniczego pierwotnego) w wieku 6-16 lat pacjenci otrzymywali małą, średnią lub dużą dawkę ramiprylu w celu uzyskania osoczowego stężenia ramiprylatu odpowiadającego zakresowi dawek dla pacjentów dorosłych, wynoszących 1,25 mg, 5 mg i 20 mg, obliczonych na podstawie masy ciała. Po upływie 4 tygodni ramipryl okazał się nieskuteczny w zakresie punktu końcowego badania w postaci zmniejszenia skurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast powodował redukcję rozkurczowego ciśnienia tętniczego, gdy podawany był w największej dawce. W przypadku zarówno średniej, jak i dużej dawki ramiprylu stwierdzono znaczącą redukcję skurczowego i rozkurczowego BP u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym.

Tego efektu nie zaobserwowano w 4-tygodniowym, randomizowanym badaniu ze zwiększaniem dawki, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i oceniającym skutki odstawienia leku, z udziałem 218 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku 6-16 lat (75% przypadków nadciśnienia tętniczego pierwotnego), gdzie zarówno w zakresie rozkurczowego, jak i skurczowego ciśnienia tętniczego odnotowano niewielki ponowny wzrost, ale nie istotny statystycznie powrót do wartości wyjściowych, w przypadku wszystkich trzech badanych dawek ramiprylu: małej (0,625 mg-2,5 mg), średniej (2,5 mg-10 mg) i dużej (5 mg-20 mg), obliczonych na podstawie masy ciała. W przypadku ramiprylu nie odnotowano liniowej zależności odpowiedzi na leczenie od dawki w badanej populacji dzieci i młodzieży.

Nebiwołol

Pojedyncze oraz wielokrotne dawki nebiwołolu powodują zwolnienie czynności serca i obniżenie ciśnienia tętniczego w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem, jak i z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

W dawkach leczniczych nebiwołol nie wykazuje antagonizmu wobec receptorów alfa-adrenergicznych.

Zarówno w czasie krótkotrwałego, jak i długotrwałego leczenia nebiwołolem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zmniejszenia układowego oporu naczyniowego. Pomimo zwolnienia czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i w czasie wysiłku może być ograniczone przez zwiększenie objętości wyrzutowej. Nie ustalono w pełni znaczenia klinicznego tych różnic hemodynamicznych w porównaniu z innymi lekami blokującymi receptory beta₁-adrenergiczne.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwołol nasila zależną od tlenu azotu reakcję naczyń krwionośnych na acetylocholinę (ACh), która jest zmniejszona u pacjentów z zaburzeniami czynności śródbłonna.

W kontrolowanym placebo badaniu mającym na celu ocenę śmiertelności i chorobowości, z udziałem 2128 pacjentów w wieku ≥ 70 lat (średnia wieku: 75,2 roku) ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory lub bez zmniejszenia (średnia LVEF: $36 \pm 12,3\%$, z następującym rozkładem: LVEF poniżej 35% u 56% pacjentów, LVEF od 35% do 45% u 25% pacjentów i LVEF powyżej 45% u 19% pacjentów), obserwowanych przez średni okres 20 miesięcy, stosowanie nebiwołolu dodanego do leczenia standardowego istotnie wydłużyło czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności), z względnym zmniejszeniem ryzyka o 14% (zmniejszenie bezwzględne: 4,2%). Działanie nebiwołolu nie zależało od wieku, płci ani frakcji wyrzutowej lewej

komory badanej populacji. Korzyści w odniesieniu do śmiertelności ze wszystkich przyczyn nie były statystycznie większe w porównaniu do placebo (zmniejszenie bezwzględne: 2,3%).

U pacjentów leczonych nebiwolelem obserwowano zmniejszenie ilości nagłych zgonów (4,1% wobec 6,6%, zmniejszenie względne o 38%).

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach dowiodły, że nebiwolel nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej.

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach dowiodły, że nebiwolel stosowany w dawkach farmakologicznych nie wywiera działania stabilizującego błonę komórkową.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników nebiwolel nie wykazywał istotnego wpływu na maksymalną wydolność wysiłkową ani na wytrzymałość.

Dostępne dane przedkliniczne i kliniczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie wykazały, aby nebiwolel miał szkodliwy wpływ na erekcję.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ramipryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągane są w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi przynajmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedynego aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągane po 2-4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągany około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, a następnie do estru diektropiperazynowego, kwasu diektropiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity są wydalone głównie przez nerki.

Stężenia ramiprylatu w osoczu zmniejszają się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo niskich stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg i dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25-2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Karmienie piersią:

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 10 mg, nie wykryto ramiprylu w mleku ludzkim. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do podwyższonych stężeń ramiprylatu w osoczu, zmniejszających 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, ze względu na obniżoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest podwyższone. Maksymalne stężenia ramiprylatu u tych pacjentów nie różnią się jednak od występujących u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę ramiprylu badano u 30 dzieci z nadciśnieniem w wieku 2-16 lat, o masie ciała >10 kg. Po podaniu dawek od 0,05 mg do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko i intensywnie metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenia ramiprylatu w osoczu występowały w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu był ściśle związany z masą ciała ($p<0,01$) i dawką ($p<0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększały się wraz z wiekiem dzieci w każdej z grup otrzymujących różne dawki.

Po podaniu dawki 0,05 mg/kg u dzieci osiągnięto poziomy ekspozycji porównywalne z tymi u dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Dawka 0,2 mg/kg mc. u dzieci powodowała narażenie na lek większe niż maksymalna zalecana dawka dobową 10 mg osobom dorosłym.

Nebiwołol

Nebiwołol jest lipofilnym, kardioselektywnym lekiem blokującym receptory beta-adrenergiczne, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i działania stabilizującego błonę komórkową (l-enancjomer). Wywiera również działanie rozszerzające naczynia krwionośne za pośrednictwem tlenu azotu (d-enancjomer).

Wchłanianie

Oba enancjomery nebiwołolu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie nebiwołolu. Nebiwołol może być przyjmowany z posiłkami lub bez posiłków.

Dystrybucja

Oba enancjomery nebiwołolu w osoczu są głównie związane z albuminami.

Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 98,1% w odniesieniu do nebiwołolu SRRR i 97,9% w odniesieniu do nebiwołolu RSSS.

Objętość dystrybucji wynosi od 10,1 do 39,4 l/kg.

Metabolizm

Nebiwołol jest w dużym stopniu metabolizowany, częściowo do czynnych hydroksymetabolitów. Nebiwołol jest metabolizowany poprzez alicykliczną i aromatyczną hydroksylację, N-dealkilację oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym; dodatkowo powstają glukuronidy hydroksymetabolitów. Metabolizm nebiwołolu poprzez aromatyczną hydroksylację podlega genetycznemu polimorfizmowi procesów oksydacyjnych zależnych od CYP2D6. Biodostępność nebiwołolu po podaniu doustnym wynosi około 12% u osób z szybkim metabolizmem i jest niemal całkowita u osób z wolnym metabolizmem. W stanie stacjonarnym po zastosowaniu takich samych dawek, maksymalne stężenie niezmiennego nebiwołolu w osoczu jest około 23 razy większe u osób słabo metabolizujących w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Różnica maksymalnego stężenia w osoczu pomiędzy obiema grupami pacjentów z uwzględnieniem postaci niezmiennego oraz czynnych metabolitów leku wynosi od 1,3 do 1,4 raza. Z powodu różnej szybkości metabolizmu, dawkę produktu Polpril Nebi należy zawsze ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta: osoby z wolnym metabolizmem mogą bowiem wymagać stosowania mniejszych dawek.

Ponadto, dawka powinna być dostosowana u pacjentów w wieku powyżej 65 lat oraz u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów nebiwołolu wynosi średnio 10 godzin. U osób z wolnym metabolizmem jest on 3-5 razy dłuższy. U osób z szybkim metabolizmem stężenie enancjomeru RSSS w osoczu jest nieco większe od stężenia enancjomeru SRRR. Różnica ta jest większa u osób wolno metabolizujących. U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji hydroksymetabolitów obu enancjomerów wynosi średnio 24 godziny, a u osób z wolnym metabolizmem jest on około dwa razy dłuższy.

U większości pacjentów szybko metabolizujących stan stacjonarny w osoczu jest osiągnięty w ciągu 24 godzin, a hydroksylowych metabolitów w ciągu kilku dni.

Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawek w zakresie 1-30 mg. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę nebiwololu.

Wydalanie

W ciągu tygodnia od podania produktu 38% dawki ulega wydaleniu z moczem, a 48% z kałem. Mniej niż 0,5% podanej dawki nebiwololu wydane jest z moczem w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ramipryl

Nie stwierdzono ostrej toksyczności ramiprylu podawanego doustnie u gryzoni i psów.

Przeprowadzono badania obejmujące długotrwałe doustne podawanie ramiprylu u szczurów, psów i małp.

U tych trzech gatunków stwierdzano zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w obrazie krwi.

U psów i małp zaobserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, przy stosowaniu dawek dobowych na poziomie 250 mg/kg na dobę, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg na dobę; nie występowało szkodliwe działanie.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych. Płodność nie uległa zmniejszeniu ani u samic, ani u samców szczura. Podawanie ramiprylu szczurom płci żeńskiej w czasie ciąży i laktacji prowadziło do nieodwracalnego uszkodzenia nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa przy dawkach dobowych większych bądź równych 50 mg/kg masy ciała.

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

Nieodwracalne uszkodzenie nerek zaobserwowano u bardzo młodych szczurów, którym podano pojedynczą dawkę ramiprylu.

Nebiwolol

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa oraz rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działania niepożądane dotyczące funkcji rozrodczych odnotowano jedynie podczas stosowania dużych dawek kilkakrotnie większych niż maksymalna zalecana dawka dobową u ludzi (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Mannitol

Skrobia kukurydziana

Kroskarmeloza sodowa

Hypromeloza 2910 15 mPa*s

Polisorbat 80

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Skrobia żelowana kukurydziana

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Błękit brylantowy FCF (E 133)

Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko moce 5 mg + 5 mg i 10 mg + 5 mg)
Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko moce 2,5 mg + 5 mg i 5 mg + 5 mg)

Tusz do kapsułek

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy (E 1520)

Wodorotlenek amonu 28%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Polpril Nebi 2,5 mg + 5 mg

18 miesięcy

Polpril Nebi 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/OPA/Aluminium/PVC.

Wielkość opakowania: 30, 60, 90 kapsułek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polpril Nebi 2,5 mg + 5 mg: Pozwolenie nr

Polpril Nebi 5 mg + 5 mg: Pozwolenie nr

Polpril Nebi 10 mg + 5 mg: Pozwolenie nr

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**