

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde
Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 10 mg + 5 mg, kapsułki twarde
Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 2,5 mg ramiprylu i 1,25 mg bisoprololu fumaranu.

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 2,5 mg ramiprylu i 2,5 mg bisoprololu fumaranu.

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu i 2,5 mg bisoprololu fumaranu.

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu i 5 mg bisoprololu fumaranu.

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 10 mg + 5 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu i 5 mg bisoprololu fumaranu.

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu i 10 mg bisoprololu fumaranu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 40,97 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 40,97 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 81,94 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 81,94 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 10 mg + 5 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 163,88 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 163,88 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka ma żółte wieczko z czarnym nadrukiem '2,5 mg' oraz biały korpus z czarnym nadrukiem '1,25 mg'.

Rozmiar kapsułki to '2' (wymiały 18 x 6,4 mm).

Zawartość kapsułki 2,5 mg + 1,25 mg: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka ma żółte wieczko z czarnym nadrukiem '2,5 mg' oraz żółty korpus z czarnym nadrukiem '2,5 mg'.

Rozmiar kapsułki to '2' (wymiały 18 x 6,4 mm).

Zawartość kapsułki 2,5 mg + 2,5 mg: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka ma pomarańczowe wieczko z czarnym nadrukiem '5 mg' oraz żółty korpus z czarnym nadrukiem '2,5 mg'.

Rozmiar kapsułki to '2' (wymiały 18 x 6,4 mm).

Zawartość kapsułki 5 mg + 2,5 mg: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka ma pomarańczowe wieczko z czarnym nadrukiem '5 mg' oraz pomarańczowy korpus z czarnym nadrukiem '5 mg'.

Rozmiar kapsułki to '0' (wymiały 21,7 x 7,6 mm).

Zawartość kapsułki 5 mg + 5 mg: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 10 mg + 5 mg, kapsułki twarde

Kapsułka ma czerwonawobrazowe wieczko z czarnym nadrukiem '10 mg' oraz pomarańczowy korpus z czarnym nadrukiem '5 mg'.

Rozmiar kapsułki to '0' (wymiały 21,7 x 7,6 mm).

Zawartość kapsułki 10 mg + 5 mg: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka ma czerwonawobrazowe wieczko z czarnym nadrukiem '10 mg' oraz czerwonawobrazowym korpusem z czarnym nadrukiem '10 mg'.

Rozmiar kapsułki to '0' (wymiały 21,7 x 7,6 mm).

Zawartość kapsułki 10 mg + 10 mg: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Moce: 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg

Produkt leczniczy Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego, nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym: (u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacji)

- u pacjenta z jawną miażdżycową chorobą zakrzepową układu krążenia (choroba niedokrwienna serca lub udar, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie), lub

- cukrzyca z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i (lub) przewlekła niewydolność serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (profilaktyka wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności z powodu ostrej fazy zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca – należy rozpocząć leczenie >48 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach.

Moc: 2,5 mg + 1,25 mg

Produkt leczniczy Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu przewlekłego zespołu wieńcowego: (u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie) i (lub) przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zwykle stosowane dawkowanie to jedna kapsułka raz na dobę.

Pacjentów należy ustabilizować za pomocą takich samych dawek ramiprylu i bisoprololu przez co najmniej 4 tygodnie.

Skojarzenie leków o ustalonej dawce nie jest odpowiednie w leczeniu początkowym.

Jeśli wymagana jest zmiana dawkowania, dostosowanie dawkowania należy przeprowadzić oddzielnie dla każdej substancji czynnej.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Aby określić optymalną dawkę początkową i dawkę podtrzymującą u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy oddzielnie dostosowywać dawkę poszczególnych substancji czynnych ramiprylu i bisoprololu.

Dobową dawkę ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalić na podstawie klirensu kreatyniny, jak przedstawiono poniżej:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka dobową
$Cl_{cr} \geq 60$	Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg na dobę), maksymalna dawka dobową ramiprylu to 10 mg
$Cl_{cr} 30-60$	Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg na dobę), maksymalna dawka dobową ramiprylu to 5 mg
$Cl_{cr} 10-30$	Nieodpowiedni. Zalecane indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2)

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby leczenie skojarzone ramiprylem i bisoprololem musi być rozpoczynane pod ścisłym nadzorem medycznym i z maksymalną dawką 2,5 mg ramiprylu. Ramipryl + bisoprolol zaleca się wyłącznie pacjentom, którzy zmienili leczenie na dawkę 2,5 mg ramiprylu jako optymalną dawkę podtrzymującą uzyskaną podczas dostosowania dawki ramiprylu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej i zwiększanie

dawki powinno być bardziej stopniowe, ponieważ istnieje większe ryzyko występowania działań niepożądanych zwłaszcza u bardzo starych i osłabionych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono jak dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo należy przyjmować w dawce pojedynczej, raz na dobę rano, przed jedzeniem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE).
- Ostra niewydolność serca lub podczas epizodów zaostrzenia niewydolności serca (dekompensacji) wymagających dożylnego podawania leków inotropowych.
- Wstrząs kardiogeny.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (bez stymulatora serca).
- Zespół chorej zatoki.
- Blok zatokowo-predsionkowy.
- Objawowa bradykardia.
- Objawowe niedociśnienie tętnicze krwi.
- Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Ciężkie postacie choroby zarostowej tętnic obwodowych lub ciężkie postacie zespołu Raynauda.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy (patrz punkt 4.4).
- Kwasica metaboliczna.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie po uprzednim leczeniu inhibitorami ACE (patrz punkt 4.4).
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi lub trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym sakubitryl + walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do stężenia krwi z powierzchniami ujemnie naładowanymi (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania związane z każdą substancją czynną odnoszą się do produktu leczniczego Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE takich jak ramipryl oraz antagonistów receptorów angiotensyny II (Angiotensin II Receptor Antagonists, AIIIRA) w czasie ciąży. Jeśli leczenie inhibitorami ACE/antagonistami receptorów angiotensyny AIIIRA zostanie uznane za niezbędne, pacjentkom planującym zajście w ciążę należy podawać inne leki przeciwnadciśnieniowe, których profil bezpieczeństwa pozwala na podawanie w okresie ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast zaprzestać leczenie inhibitorami ACE/antagonistami receptorów

angiotensyny AIIRA i w razie konieczności rozpocząć inne alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci narażeni na szczególne ryzyko niedociśnienia tętniczego

- *Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*

Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron są narażeni na ostry, znaczący spadek ciśnienia tętniczego i pogorszenie czynności nerek na skutek hamowania ACE, zwłaszcza jeżeli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie lek moczopędny podaje się po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy spodziewać się znacznej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i poddać nadzorowi lekarskiemu, w tym obserwacji ciśnienia tętniczego, na przykład:

- u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym;
- u pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca;
- u pacjentów z istotnym hemodynamicznie zaburzeniami napływu lub odpływu krwi z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki mitralnej lub aortalnej);
- u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej przy drugiej czynnej nerce;
- u pacjentów, u których występuje lub może wystąpić niedobór płynów lub soli (w tym pacjentów leczonych lekami moczopędnymi);
- u pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem;
- u pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia środkami wywołującymi niedociśnienie tętnicze.

Ogólnie, zaleca się skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli przed rozpoczęciem leczenia (należy jednak rozważyć zasadność takiego postępowania korygującego względem ryzyka hiperwolemii u pacjentów z niewydolnością serca).

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

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi, powinny być ściśle monitorowane.

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

- *Przemijająca lub utrzymująca się niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*
- *Pacjenci narażeni na ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia tętniczego*

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru lekarza.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

Monitorowanie czynności nerek

Przed leczeniem oraz w jego trakcie należy kontrolować czynność nerek i dostosować dawkę,

w szczególności w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Szczególnie ścisłej kontroli wymagają pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2). Występuje ryzyko zaburzenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów, którym podawano inhibitory ACE, w tym ramipryl, obserwowano występowanie obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne stosowanie ramiprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym sakubitryl i walsartan wcześniej niż 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami kinazy mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsirolimus) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia racekadotrylem, inhibitorami kinazy mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsirolimus) i wildagliptyną u pacjentów przyjmujących już inhibitor ACE.

Odnotowano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez takich objawów).

Należy odstawić ramipryl w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.

Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie doraźne. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin i zostać wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

W przypadku hamowania ACE zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergenów. Należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu przed odczulaniem.

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiperkalemia

U niektórych chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwuje się hiperkaliemię. Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Niemniej jednak hiperkalemia może wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w wieku >70 lat, z niekontrolowaną cukrzycą, w stanach takich jak: odwodnienie, ostra dekompensacja niewydolności serca, kwasica metaboliczna i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym zamienniki soli kuchennej), diuretyki oszczędzające potas, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano występowanie zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) z późniejszą hiponatremią. U pacjentów w podeszłym wieku oraz u innych pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia hiponatremii zaleca się regularne oznaczanie stężenia sodu w surowicy.

Neutropenia i (lub) agranulocytoza

Rzadko stwierdzano neutropenię i (lub) agranulocytozę, a także trombocytopenię i niedokrwistość, podobnie jak zahamowanie czynności szpiku kostnego. Należy kontrolować liczbę białych krwinek, aby wykryć ewentualnie występującą leukopenię. Kontrola powinna być częstsza w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą naczyń (np. toczeń rumieniowaty i twardzina) oraz podczas jednoczesnego stosowania innych produktów

lecniczych, które mogą powodować zmiany w morfologii krwi (patrz punkt 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie wskutek częstszego występowania nadciśnienia tętniczego z niskim stężeniem reniny w populacji osób rasy czarnej.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE donoszono o występowaniu kaszlu. Charakterystyczne jest, że kaszel ten jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po zakończeniu leczenia. W trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu należy rozważyć możliwość występowania kaszlu wywołanego leczeniem inhibitorem ACE.

Jednoczesne stosowanie z antagonistami kanału wapniowego, leki przeciowarytmiczne klasy I i ośrodkowo działającymi lekami przeciwnadciśnieniowymi

Leczenie skojarzone bisoprololem z antagonistami kanału wapniowego, takimi jak werapamil lub diltiazem, z lekami przeciowarytmicznymi klasy I i ośrodkowo działającymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, jest zasadniczo niezalecane (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego przerywania leczenia beta-adrenolitykami, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, ponieważ może to prowadzić do przejściowego pogorszenia stanu serca. Dawkowanie należy zmniejszać stopniowo, stosując pojedyncze substancje czynne, najlepiej przez okres dwóch tygodni i jednocześnie, jeśli to konieczne, rozpoczynając terapię zastępczą.

Bradykardia

Jeśli w trakcie leczenia częstość akcji serca w spoczynku spadnie poniżej 50-55 uderzeń na minutę, a u pacjenta wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkę produktu Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo należy zmniejszyć, stosując poszczególne substancje czynne z odpowiednią dawką bisoprololu.

Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia

Beta-adrenolityki należy podawać z ostrożnością pacjentom z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia, z uwagi na ich negatywne działanie dromotropowe.

Dławica piersiowa Prinzmetala

Beta-adrenolityki mogą zwiększać liczbę i czas trwania epizodów dławicy piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetala. Stosowanie selektywnych leków blokujących receptory beta 1-adrenergiczne jest możliwe w łagodnych przypadkach i tylko w połączeniu z lekami rozszerzającymi naczynia.

Skurcz oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby dróg oddechowych)

W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc, które mogą powodować objawy, należy jednocześnie stosować leczenie rozszerzające oskrzela. W przypadku stosowania beta-adrenolityków u pacjentów z astmą sporadycznie może wystąpić zwiększenie oporu dróg oddechowych, dlatego też konieczne może być zwiększenie dawki beta-2 adrenomimetyków.

Pacjenci z cukrzycą

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo u pacjentów z cukrzycą i znacznymi wahaniami stężenia glukozy we krwi. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy hipoglikemii.

Ścisła dieta

Zaleca się ostrożność u pacjentów stosujących ścisłą dietę.

Choroba zarostowa tętnic obwodowych

Beta-adrenolityki mogą zaostrzyć objawy choroby, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia.

Znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu blokada receptorów beta zmniejsza częstość występowania arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji, jak również w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się, by podtrzymującą blokadę receptorów beta stosować w całym okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi zdawać sobie z tego sprawę, ze względu na możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, mogącą prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszenia możliwości kompensacji utraty krwi. Jeśli odstawienie leku beta-adrenolitycznego przed operacją okaże się konieczne, należy to przeprowadzić stopniowo, a odstawianie leku zakończyć na około 48 godzin przed znieczuleniem. U pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym lub podczas znieczulenia środkami wywołującymi niedociśnienie, ramipryl może blokować tworzenie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać dzień przed zabiegiem. Jeśli wystąpi niedociśnienie, które uważa się za spowodowane tym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości.

Łuszczyca

Pacjenci z łuszczycą lub z łuszczyką w wywiadzie powinni otrzymywać beta-adrenolityki dopiero po uważnym przeanalizowaniu korzyści i ryzyka.

Guz chromochłonny nadnerczy

U pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym guzem chromochłonnym bisoprolol należy zawsze podawać w skojarzeniu z lekami blokującymi receptory alfa.

Tyreotoksykoza

Podczas leczenia bisoprololem objawy tyreotoksykozy mogą być maskowane.

Niewydolność serca

Brak doświadczenia terapeutycznego dotyczącego leczenia niewydolności serca bisoprololem u pacjentów z następującymi chorobami i stanami:

- cukrzyca insulinozależna (typu I)
- ciężkie zaburzenia czynności nerek
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- kardiomiopatia restrykcyjna
- wrodzona wada serca
- hemodynamicznie istotna organiczna wada zastawek
- zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Laktoza

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

Sód

Produkt leczniczy Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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).

Sakubitryl + walsartan

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym sakubitryl i walsartan wcześniej niż 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego sakubitryl i walsartan.

Zabiegi pozaustrojowe

Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do styczności krwi z powierzchniami ujemnie naładowanymi, takie jak: dializa i hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu wskutek zwiększonego zagrożenia ciężkimi reakcjami rzekomoanafilaktycznymi (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest niezbędne, należy uwzględnić możliwość zastosowania innego rodzaju błony dializacyjnej lub środka przeciwnadciśnieniowego innej klasy.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas. Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli 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 trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Dlatego też, leczenie skojarzone ramiprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. 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.

Produkty przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) oraz inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, środki znieczulające, spożywanie dużych ilości alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna)

Można spodziewać się zwiększenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego.

Allopurydol, środki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, leki cytostatyczne i inne substancje mogące zmieniać liczbę krwinek

Zwiększone ryzyko reakcji hematologicznych.

Sole litu

Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i może to zwiększyć toksyczność litu. Stężenie litu musi być kontrolowane.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych może powodować nasilone działanie obniżające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wystąpienie tego zjawiska jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia złożonym produktem leczniczym i u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednoczesne podawanie bisoprololu z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowym może nasilić działanie obniżające stężenie glukozy we krwi. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii. Zaleca się stałą

kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz kwas acetylosalicylowy

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie bisoprololu i ramiprylu. Ponadto jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek oraz wzrostu stężenia potasu we krwi. Należy ostrożnie stosować to skojarzenie leków u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i następnie okresowo.

Racekadotryl, inhibitory mTOR

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) i wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/przeciwpyschotyczne/środki znieczulające

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z niektórymi środkami znieczulającymi, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwpyschotycznymi może spowodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Jednoczesne stosowanie bisoprololu ze środkami znieczulającymi może prowadzić do zmniejszenia odruchowej tachykardii i zwiększonego ryzyka niedociśnienia.

Sympatykomimetyki

Leki beta-sympatykomimetyczne (np. izoprenalina, dobutamina) w skojarzeniu z bisoprololem mogą osłabiać działanie obu leków.

Leki sympatykomimetyczne aktywujące receptory alfa i beta-adrenergiczne (np. norepinefryna, epinefryna): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawnić działanie zwężające naczynia tych leków poprzez receptory alfa-adrenergiczne, prowadząc do zwiększenia ciśnienia tętniczego i zaostrzenia chromania przestankowego. Uważa się, że takie interakcje są bardziej prawdopodobne w przypadku niewybiórczych leków beta-adrenolitycznych. Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, takie jak: klonidyna i inne (np. metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna)

Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych działających ośrodkowo może nasilić niewydolność serca poprzez obniżenie ośrodkowego napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe przerwanie leczenia, zwłaszcza przed zmniejszeniem dawki beta-adrenolityków, może zwiększyć ryzyko nadciśnienia z odbicia.

Leki przeciwaritmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon)

Może nasilić się wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i ujemne działanie inotropowe.

Antagoniści wapnia typu werapamilu i w mniejszym stopniu typu diltiazemu

Negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu pacjentom leczonym beta-adrenolitykami może prowadzić do głębokiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny, tak jak: felodypina i amlodypina

Nie jest wykluczone, że jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia krwi oraz ryzyko dalszego pogorszenia czynności komorowej serca u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron)

Nasilony wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki parasympatykomimetyczne

Jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i ryzyko bradykardii.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu w leczeniu jaskry)

Jednoczesne stosowanie może nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu.

Glikozydy naparstnicy

Zmniejszenie częstości akcji serca, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Meflochina

Zwiększone ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminoooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B)

Nasilone działanie hipotensyjne beta-adrenolityków, ale także ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W oparciu o dane dotyczące pojedynczych substancji czynnych, produkt leczniczy Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo nie jest zalecany do stosowania w pierwszym trymestrze i jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Bisoprolol

Bisoprolol wywiera działania farmakologiczne, które mogą mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód/novorodka (zmniejsza perfuzję łożyska, co może wiązać się z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, samoistnym poronieniem i przedwczesnym porodem, a u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie lekiem beta-adrenolitycznym jest konieczne, preferowane są leki selektywnie blokujące receptory beta 1-adrenergiczne.

Nie należy stosować bisoprololu w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leczenie bisoprololem zostanie uznane za konieczne, należy starannie monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W razie szkodliwego wpływu na ciążę lub płód należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Noworodek musi być ściśle monitorowany. Objawy hipoglikemii i bradykardii występują zwykle w ciągu pierwszych 3 dni życia.

Ramipryl

Brakuje jednoznacznych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka teratogennego działania ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży; tym niemniej nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży, stosowanie inhibitorów ACE powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie konieczności należy włączyć alternatywny schemat leczenia.

Ekspozycja na leczenie inhibitorami ACE w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości pokrywy czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli w okresie od początku drugiego trymestru ciąży dojdzie do ekspozycji na inhibitory ACE, zalecana jest ultrasonograficzna kontrola czynności nerek i czaszki. Noworodki matek przyjmujących inhibitory ACE powinny być starannie obserwowane w kierunku hipotonii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo podczas karmienia piersią.

Nie wiadomo, czy bisoprolol przenika do mleka matki. Z tego względu nie zaleca się stosowania bisoprololu w czasie karmienia piersią.

Ponieważ nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego podawania i preferowane są inne leki, których profil bezpieczeństwa podczas karmienia piersią jest lepiej określony, w szczególności w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków.

Wpływ na płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo nie wywiera bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale mogą wystąpić indywidualne reakcje na lek związane z niskim ciśnieniem tętniczym krwi, zwłaszcza na początku leczenia oraz po zmianie stosowanych leków czy też w połączeniu z alkoholem. W rezultacie zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane związane z bisoprololem to: ból głowy, zawroty głowy, nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie, zimne kończyny, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcia, osłabienie i zmęczenie.

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje spowodowane niedociśnieniem. Ciężkie działania niepożądane to: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia i (lub) agranulocytoza.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu bisoprololu lub ramiprylu podawanych oddzielnie obserwowano następujące działania niepożądane sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i z następującą częstością:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość	
Klasyfikacja układów i narządów		Bisoprolol	Ramipryl
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	-	Niezbyt często
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	-	Rzadko
	Pancytopenia	-	Częstość nieznana
	Leukopenia	-	Rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	-	Rzadko
	Trombocytopenia (patrz punkt 4.4)	-	Rzadko

MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość	
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH	-	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkt 4.5)	-	Częstość nieznana
	Hiperkalemia, odwracalna po przerwaniu leczenia	-	Często
	Hiponatremia	-	Częstość nieznana
	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt	-	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	-	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często	-
	Koszmary senne, omamy	Rzadko	-
	Dezorientacja	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	-	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	-	Niezbyt często
	Parestezja	-	Niezbyt często
	Senność	-	Niezbyt często
	Niedokrwienie mózgu obejmujące udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno	-	Częstość nieznana
	Omdlenie	Rzadko	Często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	-	Niezbyt często
	Zmniejszone wydzielanie łez (należy rozważyć, jeśli pacjent używa soczewek kontaktowych)	Rzadko	-
	Zapalenie spojówek	Bardzo rzadko	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	-	Rzadko
	Zaburzenia słyszenia	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	-	Niezbyt często
	Tachykardia	-	Niezbyt często
	Bradykardia	Bardzo często	-
	Zaostrzenie niewydolności serca	Często	-
	Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego	Niezbyt często	-
	Arytmia	-	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	-	Niezbyt często

MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość	
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie i stany związane z niedociśnieniem	Często	Często
	Uczucie chłodu lub drętwienia kończyn	Często	-
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	Często
	Zapalenie naczyń	-	Rzadko
	Nagłe zaczerwienienie (zwł. twarzy)	-	Niezbyt często
	Zespół Raynauda	-	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	-	Często
	Duszność	-	Często
	Skurcz oskrzeli, w tym nasilenie astmy	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zapalenie oskrzeli	-	Często
	Zapalenie zatok	-	Często
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	-	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	Często
	Zaparcie	Często	Niezbyt często
	Biegunka	Często	Często
	Nudności	Często	Często
	Wymioty	Często	Często
	Niestrawność	-	Często
	Suchość w jamie ustnej	-	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie jamy ustnej z aftami	-	Częstość nieznana
	Zapalenie języka	-	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne	Rzadko	Częstość nieznana
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej	-	Niezbyt często
	Żółtaczka cholestatyczna	-	Rzadko
	Uszkodzenie komórek wątrobowych	-	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	-	Często
	Świąd	-	Niezbyt często

MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość	
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często
	Pokrzywka	-	Rzadko
	Reakcje nadwrażliwości na światło	-	Bardzo rzadko
	Nasilona potliwość	-	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie, wysypka)	Rzadko	-
	Zaostrzenie łuszczycy	-	Częstość nieznana
	Rumień wielopostaciowy	-	Częstość nieznana
	Toksyczna rozplywna martwica naskórka, Zespół Stevensa-Johnsona	-	Częstość nieznana
	Łuszczyca, wykwity pęcherzowe lub liszajowate lub wysypka na błonach śluzowych, łysienie	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Niezbyt często	Często
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często	-
	Bóle stawów	-	Niezbyt często
	Bóle mięśni	-	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Zwiększone oddawanie moczu	-	Niezbyt często
	Nasilenie wcześniej istniejącego białkomoczu	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenie erekcji	-	Niezbyt często
	Zaburzenia potencji	Rzadko	-
	Zmniejszone libido	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	Często
	Zmęczenie	Często	Często
	Ból w klatce piersiowej	-	Często
	Obrzęk obwodowy	-	Niezbyt często
	Gorączka	-	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie mocznika we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Rzadko	Niezbyt często

MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość	
	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększone stężenie triglicerydów	Rzadko	-
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)	-	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększone miano przeciwciał przeciwwądrowych	-	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-	Częstość nieznana

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Ramipril + Bisoprolol fumarate Aristo u ludzi.

Bisoprolol

Objawy

Ogólnie, do najczęściej występujących objawów związanych z przedawkowaniem beta-adrenolityków należą: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Do tej pory zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (maksymalnie: 2 000 mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) chorobą wieńcową serca z objawami bradykardii i (lub) niedociśnieniem tętniczym krwi; wszyscy pacjenci wyzdrowieli. Istnieje duża zmienność międzyosobnicza w zakresie wrażliwości i reakcji organizmu na pojedynczą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca są prawdopodobnie bardziej wrażliwi na działanie bisoprololu.

Leczenie

Jeśli dojdzie do przedawkowania, należy zaprzestać podawania bisoprololu i zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Ograniczone dane wskazują, że bisoprolol prawie zupełnie nie poddaje się dializie. Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych i zaleceń dla innych beta-adrenolityków, w klinicznie uzasadnionych sytuacjach należy rozważyć zastosowanie następujących środków.

Bradykardia: Podać dożylnie atropinę. Jeśli reakcja jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach konieczne może być przeżycie wszczepienie stymulatora serca.

Niedociśnienie: Należy podać dożylnie płyny i leki o działaniu zwężającym naczynia. Przydatne może być dożylnie podanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia): Należy starannie monitorować stan pacjenta oraz podać izoprenalinę we wlewie dożylnym lub wszczepić przezżylnie stymulator serca.

Zaostrzenie niewydolności serca: Należy podać dożylnie diuretyki, leki działające inotropowo dodatnio, leki rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli: należy podawać leki rozszerzające oskrzela, takie jak: izoprenalina, beta 2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilina.

Hipoglikemia: Należy podać dożylnie glukozę.

Ramipryl

Objawy

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem tętniczym i wstrząsem), bradykardia, zaburzenia stężenia elektrolitów i niewydolność nerek.

Leczenie

Pacjenta należy objąć dokładną obserwacją, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych sposobów postępowania należą odtruwanie pierwotne (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz środki przywracające równowagę hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa 1-adrenergicznych lub podawanie angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czyli aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, inne leki złożone, kod ATC: C09BX05

Mechanizm działania

Bisoprolol

Bisoprolol jest wysoce selektywnym lekiem β_1 -adrenolitycznym, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów β_2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz receptorów β_2 uczestniczących w regulacji metabolizmu. Dlatego też zasadniczo nie oczekuje się, że bisoprolol ma wpływ na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne z udziałem receptorów β_2 . Jego selektywność względem receptorów β_1 wykracza daleko poza zakres dawek terapeutycznych.

Ramipryl

Ramiprylat, czyli aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II – aktywną substancję zwężającą naczynia krwionośne, a także rozkład bradykininy – aktywnej substancji rozszerzającej naczynia krwionośne. Zmniejszone wytwarzanie angiotensyny II i hamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych.

Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zazwyczaj odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE była mniejsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskiej) z nadciśnieniem tętniczym – jest to populacja osób z nadciśnieniem (zazwyczaj niską aktywnością reniny) niż u pacjentów innych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Bisoprolol

Bisoprolol nie ma znaczącego działania inotropowego ujemnego.

Bisoprolol osiąga swoje maksymalne działanie 3 - 4 godziny po podaniu. Ze względu na okres półtrwania wynoszący 10 do 12 godzin, bisoprolol działa przez 24 godziny.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi bisoprololu osiąga się zwykle po 2 tygodniach leczenia.

Po doraźnym podaniu u chorych z chorobą niedokrwienną serca bez przewlekłej niewydolności serca, bisoprolol zwalnia częstość pracy serca i zmniejsza objętość wyrzutową, a tym samym pojemność minutową serca i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowy zwiększony opór obwodowy ulega zmniejszeniu. Uważa się, że przeciwnadciśnieniowe działanie leków beta-adrenolitycznych wynika między innymi ze zmniejszenia aktywności reninowej osocza.

Bisoprolol hamuje odpowiedź na pobudzenie układu współczulnego poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych. Powoduje to zmniejszenie częstości akcji serca i jego kurczliwości, powodując zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co jest pożądanym efektem w przypadku dławicy piersiowej związanej z chorobą wieńcową.

Ramipryl

Nadciśnienie tętnicze

Podawanie ramiprylu powoduje znaczne obniżenie obwodowego oporu tętniczego. Zasadniczo nie występują większe zmiany przepływu osocza przez nerki i szybkości przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej bez wyrównawczego wzrostu częstości akcji serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego dawki pojedynczej występuje w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu doustnym. Maksymalne działanie dawki pojedynczej występuje zazwyczaj w ciągu 3 do 6 godzin po podaniu doustnym. Działanie przeciwnadciśnieniowe dawki pojedynczej utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe w przypadku dłuższego stosowania ramiprylu uwidacznia się zazwyczaj po 3 do 4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przy długotrwałym leczeniu trwającym 2 lata.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nasilonego wzrostu ciśnienia tętniczego z odbicia.

Niewydolność serca

Oprócz typowego leczenia polegającego na podawaniu leków moczopędnych i ewentualnie glikozydów nasercowych wykazano, że ramipryl jest skuteczny u pacjentów z niewydolnością serca klasy II do IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA). Lek miał korzystne działanie na hemodynamikę serca (obniżenie ciśnienia napełniania komory lewej i prawej, obniżenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego, zwiększona pojemność minutowa serca i poprawa wskaźnika sercowego). Zmniejsza ponadto aktywację neuroendokrynną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bisoprolol

Do badania CIBIS II włączono ogółem 2647 pacjentów. 83% (n = 2202) miało niewydolność serca klasy II wg NYHA a 17% (n = 445) klasy IV wg NYHA. Mieli oni stabilną objawową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa określona w echokardiografii wynosiła <35%). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (względne zmniejszenie 34%). Zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% w porównaniu z 6,3%, względne zmniejszenie 44%) oraz zmniejszenie liczby epizodów nasilenia niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w porównaniu

z 17,6%, względne zmniejszenie 36%). Ostatecznie obserwowano znaczącą poprawę sprawności funkcjonalnej według klasyfikacji NYHA. W okresie włączania bisoprololu i zwiększania dawki pacjenci byli przyjmowani do szpitala z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia (0,23%) i zaostrzenia niewydolności serca (4,97%), ale częstość hospitalizacji nie była większa niż w grupie placebo (0%, 0,3% i 6,74%). W całym okresie trwania badania u 20 chorych w grupie bisoprololu i u 15 pacjentów w grupie placebo doszło do udaru mózgu zakończonych zgonem lub inwalidztwem.

Badanie CIBIS III obejmowało 1010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (PNS; klasa II lub III NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami konwertazy angiotensyny, beta-adrenolitykami lub antagonistami receptora angiotensyny. Pacjenci byli leczeni bisoprololem w skojarzeniu z enalaprylem przez 6 do 24 miesięcy, po 6-miesięcznym okresie leczenia bisoprololem lub enalaprylem.

Zauważono tendencję do częstszego nasilania przewlekłej niewydolności serca w grupie, w której stosowano bisoprolol w ramach początkowej 6-miesięcznej terapii. W analizie per-protocol nie udowodniono równoważności początkowej terapii bisoprololem w porównaniu do początkowej terapii enalaprylem, choć obie strategie rozpoczynania leczenia przewlekłej niewydolności serca wykazały po zakończeniu badania podobny odsetek występowania złożonego punktu końcowego w postaci zgonu i hospitalizacji (32,4% w grupie leczonej początkowo bisoprololem w porównaniu do 33,1% w grupie leczonej początkowo enalaprylem, populacja per-protocol). Wyniki badania wskazują, że bisoprolol może być stosowany również u osób w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca o niewielkim lub średnim nasileniu.

Ramipryl

Nadciśnienie tętnicze

Skuteczność przeciwnadciśnieniowa ramiprylu została potwierdzona w badaniach nieporównawczych przeprowadzonych na dużą skalę w praktyce ogólnej, jak również w ściśle kontrolowanych badaniach klinicznych. Około 85% pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem pierwotnym skutecznie odpowiedziało na leczenie ramiprylem w dawce 2,5 lub 5 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi na monoterapię ramiprylem jest niższy u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (około 40%), chociaż działanie obniżające ciśnienie krwi można wzmocnić, dodając lek moczopędny. Połączenie inhibitora ACE i tiazydu zmniejsza również ryzyko hipokaliemii wywołanej leczeniem diuretykami.

Po podaniu pacjentom z samoistnym nadciśnieniem pojedynczej dawki doustnej od 2,5 do 20 mg ramiprylu obniżyło skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi w sposób zależny od dawki bez wpływu na normalne dobowe wahania ciśnienia krwi lub rytm serca. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe wystąpiło po 4 do 8 godzinach i utrzymywało się po 24 godzinach od podania. Skuteczność przeciwnadciśnieniowa ramiprylu utrzymuje się u pacjentów z cukrzycą, a dane wskazują, że lek ma korzystny wpływ na zmniejszenie wydalania albumin z moczem u pacjentów z cukrzycą i nefropatią.

Ramipryl zmniejsza przerost lewej komory.

Ramipryl jest dobrze tolerowany w praktyce ogólnej, a leczenie z powodu nietolerancji leku przerywa nie więcej niż 5% pacjentów.

Niewydolność serca

Korzyści z działania ramiprylu w niewydolności serca obejmują:

- zmniejszone obciążenie następce, co zwiększa objętość wyrzutową komór i poprawia frakcję wyrzutową,
- zmniejszone obciążenie wstępne, co zmniejsza przekrwienie płucne i ogólnoustrojowe oraz obrzęki,
- poprawa stosunku podaży do zapotrzebowania na tlen głównie poprzez zmniejszenie zapotrzebowania, poprzez redukcję obciążenia następczego i wstępnego,
- zapobieganie wywoływaniu przez angiotensynę II szkodliwej przebudowy serca.

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką zastoinową 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 serca.

Wykazano, że ramipryl jest skuteczny u pacjentów po zawale mięśnia sercowego, ponieważ pomaga

zmniejszyć szkodliwą przebudowę serca występującą po zawale serca. Zakrojone na dużą skalę badanie Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) wykazało, że ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę istotnie zmniejszał ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 27% u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca po ostrym zawale mięśnia sercowego. Korzystny wpływ ramiprylu był widoczny po 30 dniach leczenia i wydawał się być największy u pacjentów z cięższym uszkodzeniem komór po zawale.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym i (lub) działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo (badanie HOPE), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9 200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych 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 dużej 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 (złożone pierwszorzędowe punkty końcowe).

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

W dwóch dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II i dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony 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.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym z udziałem 244 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (73% przypadków nadciśnienia tętniczego samoistnego) w wieku 6-16 lat pacjenci otrzymywali niską, średnią lub wysoką dawkę ramiprylu w celu uzyskania osocznego 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 obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast powodował redukcję rozkurczowego ciśnienia

tętniczego, gdy podawany był w najwyższej dawce. W przypadku zarówno średniej, jak i wysokiej dawki ramiprylu stwierdzono znaczącą redukcję skurczowego i rozkurczowego BP u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym.

Tego działania nie zaobserwowano w 4-tygodniowym, randomizowanym badaniu ze zwiększaniem dawki, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i oceniającym skutki odstawienia leku, z udziałem 218 dzieci 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 nieistotny statystycznie powrót do wartości wyjściowych, w przypadku wszystkich trzech badanych dawek ramiprylu: niskiej (0,625 mg – 2,5 mg), średniej (2,5 mg – 10 mg) i wysokiej (5 mg – 20 mg), obliczonych na podstawie masy ciała. W przypadku ramiprylu nie odnotowano liniowej zależności odpowiedzi na leczenie od dawki u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bisoprolol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym bisoprolol wchłania się prawie całkowicie (>90%) z przewodu pokarmowego, ze względu na bardzo mały efekt pierwszego przejścia (około 10%-15%) jego całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 85%-90%.

Pokarm nie wpływa na biodostępność. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 2-3 godzin. Nie mniej jednak, stwierdzono również, że szybkość/zakres wchłaniania jelitowego bisoprololu są silnie zależne od pH i mogą być zmienne.

Po doustnym podaniu na czczo 10 mg bisoprololu fumaranu zdrowym ochotnikom, średnie maksymalne stężenie bisoprololu w osoczu (C_{max}) wynoszące około 31,86 ng/ml osiągnięto w ciągu około 2 godzin (T_{max}).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg mc. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30% ze stosunkiem 1:1 metabolizmu wątrobowego do wydalania przez nerki.

Badania na zwierzętach wskazują, że bisoprolol jest szybko i szeroko dystrybuowany, ale w niewielkim stopniu przenika przez łożysko i w porównaniu z metoprololem i propranololem również tylko w niewielkim stopniu przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Bisoprolol jest umiarkowanie rozpuszczalny w tłuszczach. Podlega jedynie umiarkowanemu metabolizmowi wątrobowemu. W metabolizmie bisoprololu wykryto tylko szlaki oksydacyjne bez późniejszej koniugacji. Bisoprolol jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 do nieaktywnych metabolitów, a także jest metabolizowany przez CYP2D6, co nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego. Po O-dealkilacji następuje utlenienie do 3 metabolitów kwasu karboksylowego. Te 3 metabolity nie mają działania antagonistycznego wobec receptorów beta-adrenergicznych u człowieka. Lek nie jest również metabolizowany stereoselektywnie u człowieka i nie podlega genetycznemu polimorfizmowi oksydacji typu debryzochiny.

Około 50% dawki bisoprololu jest wydalana w postaci niezmienionej a druga połowa jest metabolizowana w wątrobie; ponadto, ponieważ bisoprolol nie jest lekiem o wysokim klirensie wątrobowym, po podaniu doustnym wykazuje jedynie umiarkowany klirens wątrobowy, a zatem także niewielki efekt pierwszego przejścia przez wątrobę ($\leq 10\%$).

Wydalanie

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwoma drogami. W 50% jest metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów wydalanych z organizmu przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej. Mniej niż 2% wykrywane jest w kale. Klirens całkowity wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu wynoszący 10-12 godzin zapewnia działanie przez 24 godziny po podaniu raz na dobę. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony do 18 godzin u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i do około 13 godzin u pacjentów z marskością wątroby.

Liniowość lub nieliniowość

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do podanej dawki w zakresie dawki od 5-20 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w zaburzeniach czynności wątroby

Parametry farmakokinetyczne przebadano u 18 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym z marskością wątroby. Okres półtrwania $T_{1/2}$ w fazie eliminacji po 7 dniach leczenia dawką 10 mg bisoprololu na dobę wynosił 13,5 godziny, a maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 62 g/l (u zdrowych ochotników 36 g/l), co nie prowadziło do klinicznie istotnych zmian parametrów farmakodynamicznych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W ciągu 12 tygodni skontrolowano pacjentów poddawanych dializie i otrzymujących 2,5 mg lub 5 mg bisoprololu na dobę z powodu nadciśnienia tętniczego. Parametry farmakokinetyczne porównano z grupą kontrolną zdrowych ochotników. Okres półtrwania w fazie eliminacji $T_{1/2}$ leku był istotnie wydłużony w dniach bez dializy w porównaniu z grupą ochotników. C_{max} u pacjentów otrzymujących dawkę 2,5 mg bisoprololu było prawie równe C_{max} u zdrowych ochotników otrzymujących 5 mg bisoprololu.

Klirens po podaniu doustnym (CL/F) bisoprololu jest dodatnio skorelowany z klirensiem kreatyniny (CL_{cr}), co wskazuje, że czynność nerek jest częściowo odpowiedzialna za zmienność międzyosobniczą farmakokinetyki bisoprololu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka bisoprololu nie zmienia się w sposób istotny klinicznie u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na wiek pacjenta.

Pacjenci z niewydolnością serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenie bisoprololu w osoczu jest wyższe, a okres półtrwania wydłużony w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi 64 ± 21 ng/ml przy dawce dobowej 10 mg, a okres półtrwania wynosi 17 ± 5 godzin.

Ramipryl

Wchłanianie

Ramipryl po podaniu doustnym szybko wchłania się z układu pokarmowego: maksymalne stężenie ramiprylu w osoczu występuje w ciągu jednej godziny. W oparciu o odzysk z moczu wyznaczono stopień wchłaniania na co najmniej 56%, przy czym spożycie posiłku nie miało istotnego wpływu na wchłanianie. Dostępność biologiczna aktywnego metabolitu ramiprylatu po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Maksymalne stężenie w osoczu ramiprylatu, jedyne aktywnego metabolitu ramiprylatu, występuje 2-4 godzin po podaniu ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu raz na dobę przeciętnie stosowanych dawek ramiprylu występuje zazwyczaj około czwartego dnia leczenia.

Dystrybucja

Około 73% ramiprylu i około 56% ramiprylatu wiąże się z białkami surowicy.

Ramiprylat wiąże się z enzymem konwertującym angiotensynę z dużym powinowactwem, w stężeniach podobnych do enzymu i powoli ustala równowagę. Ramipryl jest szybko usuwany z krwi i rozprowadzany do różnych tkanek organizmu, przy czym stężenie ramiprylu w wątrobie, nerkach i płucach jest znacznie wyższe niż we krwi. Objętość dystrybucji wynosi około 90 l, względna objętość dystrybucji ramiprylatu około 500 l.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylalu przez karboksyloesterazy oraz do estru diketopiperazyny, kwasu diketopiperazynowego oraz glukuronidów ramiprylu i ramiprylalu, z których wszystkie są nieaktywne.

Eliminacja

Po podaniu doustnym ramiprylu około 60% leku macierzystego i jego metabolitów jest wydalone z moczem, a około 40% z kałem. Lek odzyskany z kałem może stanowić zarówno wydalanie metabolitów z żółcią, jak i (lub) lek niewchłonięty. Mniej niż 2% podanej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionego ramiprylu.

Metabolity są wydalone głównie przez nerki. Stężenia ramiprylalu w osoczu zmniejszają się w sposób trójfazowy. Początkowy szybki spadek, który reprezentuje dystrybucję leku, ma okres półtrwania wynoszący 2-4 godziny. Ze względu na silne wiązanie z ACE i powolną dysocjację od enzymu ramiprylat wykazuje dwie fazy eliminacji. Pozorna faza eliminacji ma okres półtrwania 9-18 godzin, a faza końcowej eliminacji ma wydłużony okres półtrwania wynoszący >50 godzin. Oszacowano, że okres półtrwania ramiprylalu po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ramiprylu zdrowym ochotnikom wynosi od 1,1 do 4,5 godziny w fazie szybkiej początkowej dystrybucji i około 110 godzin w fazie wolnej eliminacji.

Po podaniu wielokrotnym dawek ramiprylu raz na dobę efektywny okres półtrwania stężenia ramiprylalu wynosił 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg tj. dłużej dla niższych dawek tj. 1,25-2,5 mg. Różnica ta wynika z wysycenia zdolności enzymu do wiązania ramiprylalu.

Stężenia ramiprylu i ramiprylalu w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę są osiągane około drugiego do czwartego dnia leczenia. Nie przewiduje się znaczącej kumulacji ramiprylalu przy wielokrotnych dawkach raz na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Liniowość lub nieliniowość

Badania wykazały, że maksymalne stężenie ramiprylalu w surowicy jest bezpośrednio związane z dawką. Stopień wchłaniania i hydrolizy ramiprylu do ramiprylalu wydaje się być podobny w zakresie dawek od 5 do 50 mg, ponieważ maksymalne stężenie ramiprylalu w osoczu było liniowo zależne od dawki ramiprylu w tym zakresie. Niewielka nieliniowość w zależności pomiędzy dawką a stężeniami ramiprylu i ramiprylalu w osoczu, po dawkach 10 i 20 mg u zdrowych ochotników, była zbyt mała, aby wskazywać na jakiegokolwiek prawdopodobne znaczenie kliniczne.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylalu opóźnia się wskutek zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych, zaś stężenie ramiprylu w osoczu u tych pacjentów zwiększa się. Maksymalne stężenie ramiprylalu u tych pacjentów nie zmienia się jednak w porównaniu z pacjentami, u których czynność wątroby jest prawidłowa.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Wydalenie ramiprylalu przez nerki zmniejsza się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaś klirens nerkowy ramiprylalu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do zwiększenia stężenia ramiprylalu w osoczu, które obniża się wolniej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się dostosowanie dawkowania w oparciu o klirens kreatyniny.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu nie wykryto go ani jego metabolitów w mleku kobiecym. Jednak wpływ dawek wielokrotnych nie jest znany.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badanie farmakokinetyczne pojedynczej dawki przeprowadzone na ograniczonej liczbie pacjentów w podeszłym wieku wykazało, że maksymalne stężenia ramiprylalu i AUC ramiprylalu są wyższe u pacjentów w podeszłym wieku. Średnie stężenie maksymalne i okres półtrwania ramiprylu w surowicy były nieznacznie wyższe u osób w podeszłym wieku niż u młodszych ochotników. Również odzysk leku z moczu nie różnił się od młodszych ochotników. Zatem dane

farmakokinetyczne ramiprylu i ramiprylatu u pacjentów w podeszłym wieku (65-76 lat) były podobne do odpowiednich danych u młodszych, zdrowych osób. Jednak zgłaszano również wyższe stężenia krążącego ramiprylatu u ochotników w podeszłym wieku (średnia wieku 77 lat, zakres od 61 do 84 lat), pomimo pozornie prawidłowej czynności nerek w porównaniu z młodszymi ochotnikami (w wieku od 21 do 30 lat).

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu przebadano u 30 dzieci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 2-16 lat, o masie ciała ≥ 10 kg. Po podaniu dawek wynoszących od 0,05 do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenie ramiprylatu w osoczu występowało w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu wysoce korelował z logarytmem masy ciała ($p < 0,01$), jak również dawki ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększały się wraz z rosnącym wiekiem dzieci w każdej grupie dawkowania.

Stosowanie dawki wynoszącej 0,05 mg/kg u dzieci pozwalało osiągnąć poziom ekspozycji porównywalny ze stopniem ekspozycji u osób dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Stosowanie dawki wynoszącej 0,2 mg/kg u dzieci pozwalało uzyskać poziom ekspozycji wyższy niż po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 10 mg na dobę u osób dorosłych.

Pacjenci z niewydolnością serca

Farmakokinetykę ramiprylu przebadano po doustnym podaniu pojedynczej dawki 5 mg u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III-IV wg NYHA). Maksymalne stężenie ramiprylu w osoczu wynosiło $57 \pm 26,8$ ng/ml po 1,4 h; $t_{1/2}$ wynosił $2,4 \pm 1,2$ godz. Maksymalne stężenie ramiprylatu wynosiło $27,9 \pm 24$ ng/ml po 4,6 godz.; $t_{1/2}$ dla substancji czynnej wynosił $6 \pm 4,2$ godz. Całkowity odzysk ramiprylu i metabolitów w moczu wynosił średnio $39 \pm 17,5\%$ w ciągu 96 godzin.

U wszystkich pacjentów zaobserwowano zahamowanie aktywności ACE w 95%, a zahamowanie w 80% trwało 24 godziny. Stężenia leku i aktywnego metabolitu w osoczu były wyższe i pozostawały mierzalne dłużej, z bardziej trwałym hamowaniem aktywności ACE niż zgłaszane u zdrowych ochotników. Tworzenie aktywnego metabolitu ramiprylatu nie uległo zmniejszeniu, ale było opóźnione. Wyniki te wskazują, że dla tych pacjentów może być odpowiednia niska dawka, z zastosowaniem indywidualnego schematu dostosowania dawki, z niższymi dawkami (1,25-2,5 mg) na początku oraz że dawki powyżej 5 mg mogą być konieczne rzadziej.

Rasa

U pacjentów rasy czarnej działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów konwertazy angiotensyny jest na ogół słabsze niż u pacjentów innych ras (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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 ogólne wyniki reprodukcji.

Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol podawany w dużych dawkach powodował u ciężarnych samic działania toksyczne (zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu i zmniejszenie masy ciała) oraz działania toksyczne u zarodka i płodu (zwiększenie częstości resorpcji płodu, zmniejszenie masy urodzeniowej, opóźnienie rozwoju fizycznego), ale nie wykazywał działania teratogennego.

Ramipryl

Stwierdzono, że doustne podawanie ramiprylu nie wywołuje ostrej toksyczności u gryzoni i psów.

W badaniach na szczurach, psach i małpach ramipryl podawano długotrwale doustnie. U tych 3 gatunków stwierdzono zmiany stężenia elektrolitów w osoczu i zmiany w morfologii krwi.

U psów i małp po podaniu dawek dobowych 250 mg/kg/d stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg/d bez szkodliwych

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

Badania toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie wykazały żadnych właściwości teratogennych.

U samców i samic szczurów nie stwierdzono zmniejszenia płodności.

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.

Obszerne badania mutagenności z zastosowaniem szeregu układów testowych nie dały żadnych dowodów na właściwości mutagenne lub genotoksyczne ramiprylu.

Ocena ryzyka środowiskowego

Ramipri + Bisoprolol fumarate Aristo zawiera znane substancje czynne, bisoprolol i ramipryl.

Ramipri + Bisoprolol fumarate Aristo zostanie przepisany jako bezpośredni zamiennik indywidualnych dawek bisoprololu i ramiprylu, dzięki czemu nie nastąpi zwiększenie narażenia środowiska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna

Alkohol poliwinylowy

Kroskarmeloza sodowa

Sodu stearylofumaran

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Krospowidon typ A

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka Aqua Polish P yellow:

Hypromeloza

Hydroksypropyloceluloza

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Oślonka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Tlenek żelaza czerwony (E 172) – [w kapsułkach 10 mg+10 mg; 10 mg+5 mg; 5 mg+5 mg; 5 mg+2,5 mg]

Tlenek żelaza żółty (E 172) – [w kapsułkach 10 mg+5 mg; 5 mg+5 mg; 5 mg+2,5 mg; 2,5 mg+2,5 mg; 2,5 mg+1,25 mg]

Żółcień chinolinowa (E 104) - [w kapsułkach 5 mg+2,5 mg; 2,5 mg+2,5 mg; 2,5 mg+1,25 mg]

Tusz:

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Kapsułki 5 mg + 2,5 mg; 2,5 mg + 2,5 mg; 2,5 mg + 1,25 mg – 2 lata
Kapsułki 10 mg + 10 mg; 10 mg + 5 mg; 5 mg + 5 mg – 30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry BOPA/Aluminium/PVC/Aluminium
Blistry i ulotka dla pacjenta są zapakowane w pudełko tekturowe.

Wielkość opakowań: 10, 30, 60 i 100 kapsułek.
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

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2,5 mg + 1,25 mg	pozwolenie nr 27264
2,5 mg + 2,5 mg	pozwolenie nr 27265
5 mg + 2,5 mg	pozwolenie nr 27266
5 mg + 5 mg	pozwolenie nr 27267
10 mg + 5 mg	pozwolenie nr 27268
10 mg + 10 mg	pozwolenie nr 27269

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.08.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

lipiec 2023