

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polpril Plus, 5 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde
Polpril Plus, 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Polpril Plus, 10 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde
Polpril Plus, 10 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Polpril Plus, 5 mg + 1,25 mg: Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu i 1,25 mg indapamidu.

Polpril Plus, 5 mg + 2,5 mg: Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu i 2,5 mg indapamidu.

Polpril Plus, 10 mg + 1,25 mg: Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu i 1,25 mg indapamidu.

Polpril Plus, 10 mg + 2,5 mg: Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu i 2,5 mg indapamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Polpril Plus, 5 mg + 1,25 mg: Kapsułki żelatynowe twarde żółte, z nadrukiem na korpusie 5+1,25; wielkość kapsułek - nr 3 (długość około 16 mm), zawierające wypełnienie w postaci białego lub prawie białego proszku lub lekko sprasowanych większych aglomeratów.

Polpril Plus, 5 mg + 2,5 mg: Kapsułki żelatynowe twarde, żółty korpus, pomarańczowe wieczko, z nadrukiem na korpusie 5 mg+2,5 mg; wielkość kapsułek - nr 1 (długość około 19,5 mm), zawierające wypełnienie w postaci białego lub prawie białego proszku lub lekko sprasowanych większych aglomeratów.

Polpril Plus, 10 mg + 1,25 mg: Kapsułki twarde żelatynowe, pomarańczowy korpus, czerwone wieczko, z nadrukiem na korpusie 10 mg+1,25 mg; wielkość kapsułek - nr 1 (długość około 19,5 mm), zawierające wypełnienie w postaci białego lub prawie białego proszku lub lekko sprasowanych większych aglomeratów.

Polpril Plus, 10 mg + 2,5 mg: Kapsułki żelatynowe twarde czerwone, z nadrukiem na korpusie 10 mg+2,5 mg; wielkość kapsułek - nr 1 (długość około 19,5 mm), zawierające wypełnienie w postaci białego lub prawie białego proszku lub lekko sprasowanych większych aglomeratów.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu 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 podanej mocy.

Skojarzenie leków o ustalonej dawce nie jest odpowiednie w leczeniu początkowym. Przed zmianą na Polpril Plus pacjenci powinni być kontrolowani za pomocą stabilnych dawek produktów zawierających pojedyncze substancje czynne przyjmowane w tym samym czasie. Dawkę leku Polpril Plus 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 wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)

W przypadku ciężkich zaburzeń wątroby leczenie jest przeciwwskazane.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku ciężkich zaburzeń nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zaleca się rozpoczęcie leczenia od odpowiedniej dawki poszczególnych substancji czynnych. U pacjentów z klirens kreatyniny większym lub równym 60 ml/min nie jest wymagana modyfikacja dawki. Podstawowa kontrola lekarska będzie obejmować częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)

Leczenie należy rozpocząć po ocenie zmian ciśnienia krwi i czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania ramiprylu i indapamidu u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Polpril Plus może być stosowany raz na dobę, najlepiej rano z odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub inne inhibitory ACE, lub inne sulfonamidy, 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)
- Laktacja (patrz punkt 4.6)
- Polpril Plus nie może być stosowany u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym lub niestabilnością hemodynamiczną

- Jednoczesne stosowanie Polpril Plus z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (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)
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min)
- Encefalopatia wątrobowa lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Hipokaliemia.

Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia terapeutycznego, Polpril Plus nie powinien być stosowany u:

- pacjentów dializowanych
- pacjentów z nieleczoną niewyrównaną niewydolnością serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dotyczące ramiprylu

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 zalecana jest zmiana 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 ze 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 alergeny 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).

Hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieodpowiedniego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone*, SIADH) i wynikającą z niego hiponatremię. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy u pacjentów w podeszłym wieku i u innych pacjentów z ryzykiem hiponatremii.

Neutropenia/agranulocytoza

Do rzadko stwierdzanych zaburzeń należą neutropenia/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie supresji szpiku. Należy kontrolować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi lekami mogącymi wywoływać zmiany w morfologii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych.

Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza 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 (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) 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.

Dotyczące indapamidu

Specjalne ostrzeżenia

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leki moczopędne działające podobnie do leków tiazydowych mogą powodować rozwój encefalopatii wątrobowej, szczególnie w przypadku zaburzeń równowagi elektrolitowej. Stosowanie leków moczopędnych należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia objawów encefalopatii wątrobowej.

Nadwrażliwość na światło

Opisywano przypadki nadwrażliwości na światło, związanych ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych oraz innych leków o podobnym działaniu (patrz punkt 4.8). Jeżeli reakcja nadwrażliwości na światło wystąpi podczas leczenia, zaleca się odstawienie produktu leczniczego. Jeżeli ponowne zastosowanie leku moczopędnego okaże się konieczne, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonej na działanie promieni słonecznych lub sztucznego promieniowania UVA.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta.

Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból który zazwyczaj występuje w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od przyjęcia leku. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest zaprzestanie przyjmowania leku tak szybko jak to możliwe. W przypadku niekontrolowanego ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczną pomoc lekarską lub chirurgiczną. Wystąpienie w przeszłości alergii na sulfonamidy lub penicylinę może być związane z ryzykiem wystąpienia rozwijającej się ostrej jaskry z zamkniętego kąta.

Równowaga wodno-elektrolitowa

- *Stężenie sodu w osoczu*

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym należy ocenić stężenie sodu w osoczu, a następnie regularnie je kontrolować. Każde leczenie moczopędne może powodować hiponatremię, czasem z poważnymi jej konsekwencjami. Zmniejszenie stężenia sodu może być na początku bezobjawowe, dlatego też konieczna jest regularna jego kontrola, częstsza u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9). Hiponatremia z hipowolemią może być przyczyną odwodnienia i niedociśnienia ortostatycznego. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość występowania i stopień tego działania są niewielkie.

- *Stężenie potasu w osoczu*

W trakcie leczenia należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu. Utrata potasu z hipokaliemią jest głównym ryzykiem związanym ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych i innych leków o podobnym działaniu. Należy zapobiegać rozwojowi hipokaliemii (<3,4 mmol/l), szczególnie u pacjentów, u których ryzyko jej wystąpienia jest największe, np. u osób w podeszłym wieku, niedożywionych, leczonych wieloma lekami, u pacjentów z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, z chorobą wieńcową i niewydolnością serca. W przypadku hipokaliemii zwiększa się ryzyko kardiotoksyczności produktów naparstnicy i ryzyko zaburzeń rytmu serca.

W grupie ryzyka znajdują się także pacjenci z wydłużonym odstępem QT, bez względu na to, czy jest to zaburzenie wrodzone, czy jatrogenne. Hipokaliemia, podobnie jak i bradykardia, przyczynia się do rozwoju ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie do mogącego spowodować zgon częstoskurczu typu *torsade de pointes*.

Częstsze oznaczanie stężenia potasu w osoczu jest konieczne we wszystkich wyżej przedstawionych sytuacjach. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu leczenia. W razie wykrycia hipokaliemii należy wyrównać niedobór potasu. Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.

- *Stężenie magnezu*

Wykazano, że leki moczopędne z grupy tiazydów i inne leki o podobnym działaniu, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może powodować hipomagnezemię (patrz punkty 4.5 i 4.8).

- *Stężenie wapnia w osoczu*

Tiazydowe leki moczopędne i inne leki o podobnym działaniu mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczna hiperkalcemia może być skutkiem nierozpoznanej nadczynności przytarczyc. W takim przypadku należy przerwać leczenie i wykonać badania oceniające czynność przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi

U pacjentów z cukrzycą, szczególnie u tych, u których współistnieje hipokaliemia, należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Kwas moczowy

U pacjentów z hiperurykemią istnieje tendencja do zwiększania częstości napadów dny moczanowej.

Czynność nerek a leki moczopędne

Tiazydowe leki moczopędne i inne leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub minimalnie zaburzona (stężenie kreatyniny poniżej 25 mg/l, tj. 220 $\mu\text{mol/l}$ u osób dorosłych). Oceniając czynność nerek na podstawie stężenia kreatyniny należy wziąć pod uwagę wiek, masę ciała i płeć pacjenta.

Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, indukowana przez leki moczopędne na początku leczenia, powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca, czynnościowa niewydolność nerek nie ma konsekwencji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek.

Sportowcy

Sportowców należy poinformować, że produkt leczniczy zawiera indapamid, który może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowane przeciwwskazane

Poz austrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak hemodializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon wysoce przepuszczalnych (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz aferezy lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem dekstranu siarczanu ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu dializatorów lub leków hipotensyjnych innej klasy.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem 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 tętnicze, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Lit: Wydalanie litu może być zmniejszone przez inhibitory ACE, a zatem toksyczność litu może być zwiększona. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może dodatkowo zwiększyć stężenie litu i zwiększyć ryzyko toksyczności litu w przypadku inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania ramiprylu z indapamidem w skojarzeniu z litem, ale jeśli takie skojarzenie okaże się konieczne, wymagana jest kontrola stężenia litu w osoczu oraz dostosowanie dawki.

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

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 trimetoprim i ko-trimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ

wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Z tego względu, 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.

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, tamsulosyna, terazosyna): należy spodziewać się zwiększenia ryzyka niedociśnienia tętniczego.

Sympatykomimetyki wazopresyjne i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe ramiprylu: zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego.

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

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy: Należy spodziewać się zmniejszenia działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu. Ponadto istnieje również ryzyko ostrej niewydolności nerek u pacjentów odwodnionych (zmniejszona filtracja kłębuszkowa). Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, a także należy rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo później.

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 (patrz punkt 4.4).

Leki wpływające na rytm serca powodujące *torsade de pointes*:

- leki przeciwaritmiczne z grupy Ia (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwaritmiczne z grupy III (amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne: pochodne fenotiazyny (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna);
- pochodne benzamidu (amisulpiryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd);
- pochodne butyrofenonu (droperydol, haloperydol);
- inne leki: beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyflokscyna, winkamina podawana dożylnie.

Zwiększenie ryzyka arytmii komorowych, szczególnie *torsade de pointes* (hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym). Jeżeli konieczne jest stosowanie tych leków, należy obserwować, czy u pacjenta nie rozwija się hipokaliemia i w razie konieczności korygować stężenie potasu. Należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu oraz wykonywać badanie EKG.

Jeżeli występuje hipokaliemia, należy stosować leki nie powodujące torsade de pointes.

Inne leki powodujące hipokaliemię: amfoterycyna B podawana dożylnie, glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę: zwiększone ryzyko hipokaliemii (działanie addycyjne). Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i korygować w razie konieczności, zwłaszcza podczas jednoczesnego leczenia preparatami naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające nie pobudzające perystaltyki.

Baklofen: Zwiększa przeciwnadciśnieniowe działanie. Należy nawodnić pacjenta oraz na początku leczenia kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego.

Glikozydy naparstnicy: Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Należy kontrolować stężenie potasu i magnezu w osoczu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne.

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć:

Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren): Racjonalne kojarzenie tych leków, korzystne dla niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii (zwłaszcza w przypadku pacjentów z cukrzycą lub z niewydolnością nerek) lub hiperkaliemii. Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i EKG, a jeśli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.

Metformina: Zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej przez metforminę ze względu na możliwą czynnościową niewydolność nerek wskutek stosowania leków moczopędnych, zwłaszcza pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy przekroczy 15 mg/l (135 μ mol/l) u mężczyzn oraz 12 mg/l (110 μ mol/l) u kobiet.

Środki kontrastowe zawierające jod: W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza jeśli zastosowano duże dawki jodowego środka kontrastowego. Przed zastosowaniem takiego środka należy dobrze nawodnić pacjenta.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki: Nasilone działanie hipotensyjne oraz zwiększone ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej (działanie addycyjne).

Wapń (sole wapnia): Ryzyko hiperkalcemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia przez nerki.

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

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podawany ogólnoustrojowo): Zmniejszone działanie hipotensyjne (retencja sodu i wody w wyniku działania kortykosteroidów).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Biorąc pod uwagę wpływ poszczególnych składników tego produktu złożonego na ciążę i laktację, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Polpril Plus w pierwszym trymestrze ciąży. Polpril Plus jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Dotyczące ramiprylu

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.).
--

Brakuje jednoznacznych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka teratogennego działania po 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 inne leczenie.

Leczenie inhibitorami ACE w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia). (Patrz także 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, oligurii i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Dotyczące indapamidu

Brak danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie do stosowania indapamidu u kobiet w ciąży. Przedłużona ekspozycja na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i płodu oraz opóźnienie wzrostu.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Polpril Plus jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią. Należy zatem podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu Polpril Plus, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

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 indapamidu

Nie ma wystarczających informacji na temat przenikania indapamidu i (lub) metabolitów do mleka ludzkiego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów i hipokaliemia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas karmienia piersią było powiązane ze zmniejszeniem, a nawet zahamowaniem wydzielania mleka.

Nie należy stosować indapamidu podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Polpril Plus ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjentów występuje spadek ciśnienia krwi, zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, osłabienie lub nudności, zdolność reagowania może być zaburzona. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które obserwowano w przypadku ramiprylu lub indapamidu w monoterapii, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi leku Polpril Plus.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

Indapamid

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych indapamidu należą: hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u osób ze skłonnością do alergii i reakcji astmatycznych oraz wysypki plamkowo-grudkowe.

Podsumowanie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych jest uszeregowana zgodnie z następującą konwencją: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	eozynofilia	
	Rzadko	zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi	
	Bardzo rzadko		trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna
	Nieznana	niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych	
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	zwiększenie stężenia potasu we krwi	hipokaliemia (patrz punkt 4.4)
	Niezbyt często	jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	hiponatremia (patrz punkt 4.4)
	Rzadko		hipochloremia, hipomagnezemia
	Bardzo rzadko		hiperkalcemia
	Nieznana	zmniejszenie stężenia sodu we krwi	

Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	
	Rzadko	stan splątania	
	Nieznana	zaburzenia uwagi	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy, zawroty głowy	
	Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, utrata czucia smaku, zaburzenia smaku	
	Rzadko	drżenie, zaburzenia równowagi	zawroty głowy, uczucie zmęczenia, bóle głowy, parestezje
	Nieznana	niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwieny i przemijający napad niedokrwieny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu	
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	
	Rzadko	zapalenie spojówek	
	Nieznana		nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	zaburzenia słuchu, szumy uszne	
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe	
	Bardzo rzadko		zaburzenia rytmu serca
	Nieznana		<i>torsade de pointes</i> (potencjalnie śmiertelne) (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Często	niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia	
	Niezbyt często	nagłe zaczerwienienie twarzy	
	Rzadko	zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych	
	Bardzo rzadko		Niedociśnienie tętnicze
	Nieznana	objaw Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	Często	nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli,	

piersiowej i śródpiersia		zapalenie zatok przynosowych, duszność	
	Niezbyt często	skurcz oskrzeli, w tym zaostrenie astmy, obrzęk błony śluzowej nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	
	Niezbyt często	zapalenie trzustki (przypadki zakończone zgonem zgłaszano sporadycznie podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyń naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	wymioty
	Rzadko	zapalenie języka	nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej
	Bardzo rzadko		zapalenie trzustki
	Nieznana	aftowe zapalenie jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej	
	Rzadko	żółtaczkę cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów	
	Bardzo rzadko		zaburzenia czynności wątroby
	Nieznana	ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (bardzo rzadko zakończone zgonem)	możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4), zapalenie wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	reakcje nadwrażliwości, wysypka plamisto-grudkowa
	Niezbyt często	obrzęk naczyń naczynioruchowy, niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczyń naczynioruchowego może w wyjątkowych przypadkach doprowadzić do zgonu, świąd, nadmierne pocenie	plamica

	Rzadko	złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokcia od łożyska	
	Bardzo rzadko	reakcja nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	obrzęk naczyńnioruchowy i (lub) pokrzywka, martwica toksyczna rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
	Nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka, łysienie	możliwość nasilenia objawów współistniejącego tocznia rumieniowatego układowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	kurcze mięśni, ból mięśni	
	Niezbyt często	ból stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, nasilenie wcześniej występującego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
	Bardzo rzadko		niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	przemijająca impotencja, zmniejszenie libido	zaburzenia erekcji
	Nieznana	ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	ból w klatce piersiowej, zmęczenie	
	Niezbyt często	gorączka	
	Rzadko	osłabienie	
Badania diagnostyczne	Nieznana		wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5), zwiększone stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4), zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi (patrz punkt 4.4), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

- indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu $<3,4$ mmol/l obserwowano u 10% pacjentów i $<3,2$ mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.
- indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu $<3,4$ mmol/l obserwowano u 25% pacjentów i $<3,2$ mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

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. $\geq 1/1000$ 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 $<1/1000$) 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 $<1/1000$) w populacji pacjentów dorosłych.

Ogólny profil bezpieczeństwa ramiprylu w przypadku pacjentów pediatrycznych nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa obserwowanego wśród osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dotyczące ramiprylu

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

Dotyczące indapamidu

Nie stwierdzono toksycznego działania indapamidu w dawce do 40 mg, czyli około 16-krotnie większych niż dawka terapeutyczna.

Objawy ostrego zatrucia wynikają z zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiponatremia, hipokaliemia). Mogą wystąpić nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, skurcze, zawroty głowy, senność, splątanie, wielomocz, skąpomocz aż do bezmoczności (w wyniku hipowolemii).

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy jak najszybciej wykonać płukanie żołądka i (lub) podać węgiel aktywny, a także przywrócić równowagę wodno-elektrolitową w warunkach szpitalnych.

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, 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 α_1 -adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i leki moczopędne, kod ATC: C09BA05

Polpril Plus to połączenie ramiprylu, inhibitora konwertazy angiotensyny, i indapamidu, diuretyku chlorosulfamiloowego. Jego właściwości farmakologiczne wynikają z właściwości każdego ze składników przyjmowanych oddzielnie, oprócz tych wynikających z addytywnego działania synergicznego obu produktów w połączeniu.

Mechanizm działania

Dotyczące ramiprylu

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. Przeciętą reakcją 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.

Dotyczące indapamidu

Indapamid jest pochodną sulfonamidu z pierścieniem indolowym, farmakologicznie powiązaną z diuretykami tiazydowymi, która działa poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w segmencie rozcieńczenia korowego. Zwiększa wydalanie sodu i chlorków z moczem, a w mniejszym stopniu także potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób produkcję moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

Działanie farmakodynamiczne

Dotyczące ramiprylu

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 stałość działania przeciwnadciśnieniowego podczas leczenia długoterminowego trwającego 2 lata.

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

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

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

Dotyczące indapamidu

Badania II i III fazy wykazały, że działanie hipotensyjne indapamidu utrzymuje się przez 24 godziny. Występowało ono w dawkach, w których działanie moczopędne miało umiarkowaną intensywność. Właściwości przeciwnadciśnieniowe indapamidu są związane z poprawą podatności tętnic i zmniejszeniem oporu tętniczek oraz całkowitego oporu obwodowego. Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Dla tiazydów i leków moczopędnych o podobnym działaniu jest określona dawka, powyżej której nie zwiększa się siła działania terapeutycznego, natomiast zwiększa się występowanie działań niepożądanych. Dlatego też nie należy zwiększać dawki leku, jeżeli dotychczasowe leczenie jest nieskuteczne.

Podczas krótko-, średnio- i długoterminowego leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że indapamid:

- nie wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów: triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu HDL;
- nie wpływa niekorzystnie na metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym chorych na cukrzycę.

Dzieci i młodzież

Dotyczące ramiprylu

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 obniżenia 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne podawanie ramiprylu i indapamidu nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do oddzielnego podawania każdej substancji czynnej.

Wchłanianie

Dotyczące ramiprylu

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, jedyne 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.

Dotyczące indapamidu

Indapamid uwolniony z kapsułki jest szybko i całkowicie wchłaniany w przewodzie pokarmowym. Pokarm nieznacznie przyspiesza wchłanianie, nie wpływa jednak na ilość wchłoniętego leku.

Maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po około 12 godzinach od podania.

Wielokrotne podawanie zmniejsza różnice w stężeniach leku w osoczu pomiędzy 2 dawkami.

Istnieje zmienność wewnątrzsobnicza.

Dystrybucja

Dotyczące ramiprylu

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

Dotyczące indapamidu

Indapamid wiąże się z białkami osocza w 79%.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin).

Stan stacjonarny jest osiągany po 7 dniach.

Podawanie dawek wielokrotnych nie prowadzi do kumulacji leku.

Metabolizm

Dotyczące ramiprylu

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

Wydalanie

Dotyczące ramiprylu

Wydalanie metabolitów odbywa się głównie przez nerki. Ramiprylat, ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu. Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13-17 godzin dla dawek

5-10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25-2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Laktacja:

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

Dotyczące indapamidu

Indapamid jest wydalany głównie z moczem (70%) oraz z kałem (22%) w postaci nieczynnych metabolitów.

Szczególne populacje

Dotyczące ramiprylu

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, obniżających 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 esteraż wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu badano u 30 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży 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 mc. 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 mc. 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 mc. u dzieci pozwalało uzyskać poziom ekspozycji wyższy niż po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 10 mg na dobę u osób dorosłych.

Pacjenci z grup dużego ryzyka

Dotyczące indapamidu

Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się u pacjentów z niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dotyczące ramiprylu

Stwierdzono, że podawanie doustnych dawek ramiprylu nie powoduje ostrej toksyczności u gryzoni i psów. Przeprowadzono badania, w których szczurom, psom i małpom długotrwale podawano doustne dawki leku. U tych 3 gatunków stwierdzono zmiany stężenia elektrolitów w osoczu oraz zmiany w obrazie krwi. U psów i małp po podaniu ramiprylu w dawce 250 mg/kg mc. na dobę stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest wyrazem aktywności farmakodynamicznej tego leku. Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg na dobę; nie występowało szkodliwe działanie.

Badania toksycznego wpływu na rozmnażanie prowadzone na szczurach, królikach i małpach nie wykazały teratogennych właściwości leku. Płodność nie uległa zmniejszeniu ani u samic, ani u samców szczura. Podawanie ramiprylu w dawkach dobowych 50 mg/kg mc. lub większych samicom szczura podczas ciąży i laktacji powodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa. Szczegółowe badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów badawczych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

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

Dotyczące indapamidu

Badania indapamidu nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.

Największe dawki podawane doustnie różnym gatunkom zwierząt (od 40 do 8000 razy większe od dawki terapeutycznej) wykazały nasilenie właściwości moczopędnych indapamidu. Główne objawy zatrucia podczas badań ostrej toksyczności indapamidu podawanego dożylnie lub dootrzewnowo były związane z działaniem farmakologicznym indapamidu, tj. zwolnienie oddechu i obwodowy rozkurcz naczyń. Badania toksyczności reprodukcyjnej nie wykazały embriotoksyczności ani teratogenności.

Płodność nie była zaburzona ani u samców, ani u samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitol

Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

Żelatyna (wołowa)

Polpril Plus 5 mg + 2,5 mg; 10 mg + 1,25 mg; 10 mg + 2,5 mg

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Polpril Plus 5 mg + 1,25 mg; 5 mg + 2,5 mg; 10 mg + 1,25 mg

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Polpril Plus 5 mg + 2,5 mg

1 rok

Polpril Plus 5 mg + 1,25 mg; 10 mg + 1,25 mg; 10 mg + 2,5 mg

18 miesięcy

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 w tekturowym pudełku zawierające po 28 lub 84 kapsułki.

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. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polpril Plus, 5 mg + 1,25 mg: Pozwolenie nr 28837
Polpril Plus, 5 mg + 2,5 mg: Pozwolenie nr 28838
Polpril Plus, 10 mg + 1,25 mg: Pozwolenie nr 28839
Polpril Plus, 10 mg + 2,5 mg: Pozwolenie nr 28840

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