CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bympero, 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bympero, 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu (co odpowiada 4,24 mg bisoprololu) oraz 5 mg peryndoprylu z argininą (co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Bympero, 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 51,94 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Bympero, 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Pomarańczowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie tabletki. Po jednej stronie linii podziału, tabletka jest oznaczona literą B, a po drugiej stronie cyfrą 1. Wymiary tabletki: około 8 mm × 5 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Bympero jest wskazany jako terapia zastępcza, w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej (u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie i (lub) rewaskularyzacją), i (lub) stabilnej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą bisoprololu i peryndoprylu, jednocześnie podawanych w tych samych dawkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zwykle stosowana dawka to jedna tabletka raz na dobę.
Stan pacjentów należy ustabilizować za pomocą bisoprololu i peryndoprylu, stosowanych w dawkach na tym samie poziomie przez przynajmniej 4 tygodnie. Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii.

Pacjenci ustabilizowani za pomocą 2,5 mg bisoprololu i 2,5 mg peryndoprylu: połowa tabletki 5 mg + 5 mg raz na dobę.

Jeśli jest wymagana zmiana dawkowania, należy jej dokonać za pomocą poszczególnych składników produktu złożonego.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecaną dawkę produktu Bympero 5 mg + 5 mg należy określić na podstawie klirensu kreatyniny, jak to przedstawiono w poniższej tabeli 1:

Tabela 1: dostosowanie dawkowania w zaburzeniu czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	**Zalecana dawka dobowa**
ClCR ≥ 60	Jedna tabletka produktu Bympero 5 mg + 5 mg.
30 < ClCR < 60	Połowa tabletki produktu Bympero 5 mg + 5 mg.
ClCR < 30	Produkt nie jest odpowiedni. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawek za pomocą poszczególnych składników.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2)
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku
Produkt Bympero należy podawać w zależności od czynności nerek.

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Bympero u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. Z tego względu nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania
Tabletkę produktu Bympero należy przyjmować w pojedynczej dawce raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1 lub na którykolwiek inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE).
- Ostra niewydolność serca lub podczas epizodów dekompensacji niewydolności serca, wymagających stosowania dożylnych leków inotropowych.
- Wstrząs kardiogenny.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (bez stosowania stymulatora serca).
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Blok zatokowo-przedsionkowy.
- Objawowa bradykardia.
- Objawowe niedociśnienie tętnicze.
- Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc.
- Ciężkie postaci choroby zarostowej tętnic obwodowych lub ciężkie postaci zespołu Raynauda.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy (patrz punkt 4.4).
- Kwasica metaboliczna.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE (patrz punkt 4.4).
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Bympero z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Bympero przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, dotyczące każdego składnika produktu, dotyczą produktu Bympero.

Niedociśnienie tętnicze
Inhibitory ACE mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z współistniejącą niewydolnością nerek lub bez współistniejącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje częściej u pacjentów z ciężką, objawową niewydolnością serca, w następstwie leczenia dużymi dawkami diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, rozpoczynanie leczenia jak i ustalanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską. Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z chorobą naczyń mózgowych, u których nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza późniejszego stosowania produktu, co zazwyczaj odbywa się bez komplikacji, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się wskutek zwiększenia objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu peryndoprylu. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie powoduje przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawianie leku, za pomocą poszczególnych składników.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy
Obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem Bympero. Terapia beta-adrenolitykiem musi być kontynuowana. Należy rozpocząć odpowiednie monitorowanie pacjenta i prowadzić je aż do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące twarz i wargi zazwyczaj ustępowały bez leczenia, jednak leki przeciwhistaminowe okazywały się przydatne w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może spowodować zgon. Zajęcie języka, głośni lub krtani może powodować niedrożność dróg oddechowych; należy wtedy zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Leczenie to może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą medyczną do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko donoszono o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez takich objawów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy,

a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy diagnozowano za pomocą tomografii komputerowej, badania ultrasonograficznego lub podczas zabiegu chirurgicznego; objawy ustępowały po przerwaniu podawania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE.

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerwana, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami obojętnej endopeptydazy (ang. *neutral endopeptidase*, NEP) (np. racekadotryl), inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń), patrz punkt 4.5. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptyn (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) u pacjenta wcześniej przyjmującego inhibitor ACE.

Zaburzenia czynności wątroby
Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby, i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorem ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Rasa
Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.
Tak jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel
Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy wziąć pod uwagę kaszel wywołany przez inhibitor ACE.

Hiperkaliemia
U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy, inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują wydzielanie aldosteronu. Wpływ jest zwykle nieznaczny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynnikami ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne stany, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, a także przyjmowanie innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol) a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami prowadzące do zgonu, zaburzenia rytmu serca. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas oraz antagonistów receptora angiotensyny, należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi oraz

czynność nerek. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych środków uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z litem
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu z peryndoprylem (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II 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, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być bardzo dokładnie monitorowane.

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

Jednoczesne stosowanie z antagonistami kanału wapniowego, lekami przeciwarytmicznymi klasy I oraz działającymi ośrodkowo lekami przeciwnadciśnieniowymi
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania bisoprololu z antagonistami kanału wapniowego, takimi jak werapamil lub diltiazem, z lekami przeciwarytmicznymi klasy I oraz działającymi ośrodkowo lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia
Należy unikać nagłego przerwania terapii za pomocą beta-adrenolityku, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ponieważ może to prowadzić do przemijającego pogorszenia stanu serca. Dawkowanie należy zmniejszać stopniowo, za pomocą poszczególnych składników, najlepiej w ciągu dwóch tygodni, w tym samym czasie, w razie konieczności, rozpoczynając leczenie zastępcze.

Bradykardia
Jeśli, podczas leczenia, częstość akcji serca w spoczynku zmniejszy się poniżej 50-55 uderzeń na minutę i u pacjenta występują objawy związane z bradykardią, należy zmniejszyć dawkę produktu Bympero za pomocą poszczególnych składników, stosując odpowiednią dawkę bisoprololu.

Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia
Ze względu na ujemne działanie dromotropowe, beta-adrenolityki należy ostrożnie podawać pacjentom z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa
Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl należy ostrożnie stosować u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, takim jak zwężenie zastawki aorty lub kardiomiopatia przerostowa.

Dławica Prinzmetala
Obserwowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo wysokiej selektywności względem receptorów beta 1, nie można całkowicie wykluczyć napadów bólu dławicowego podczas stosowania bisoprololu u pacjentów z dławicą Prinzmetala.

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę dobową produktu Bympero należy dostosować w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2).
U tych pacjentów kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek. W takiej sytuacji może wystąpić zazwyczaj przemijająca, ostra niewydolność nerek.

U części pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były odwracalne po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W sytuacji, kiedy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, ostrożnie je zwiększając. Leczenie moczopędne może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów; należy wtedy przerwać leczenie lekami moczopędnymi i kontrolować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia.

U niektórych pacjentów bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj przemijające i o małym nasileniu. Szczególnie dotyczy to sytuacji, gdy peryndopryl stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia lekiem moczopędnym i (lub) peryndoprylem.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe
Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Przeszczepienie nerki
Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu z argininą u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki.

Pacjenci poddawani hemodializie
U pacjentów poddawanych dializie z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (*high flux*) i jednocześnie leczonych inhibitorem ACE były obserwowane reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL
Rzadko, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE poddanych aferezie lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferezy LDL.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego
U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można było uniknąć wystąpienia reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, chociaż reakcje nawracały po nieumyślnym ponownym zastosowaniu.

Tak jak w przypadku innych beta-adrenolityków, bisoprolol może nasilać wrażliwość pacjenta na alergeny oraz ciężkość reakcji rzekomoanafilaktycznych. Leczenie adrenaliną nie zawsze powoduje oczekiwane działanie terapeutyczne.

Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość
Neutropenia lub agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były obserwowane u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z takich pacjentów odnotowano przypadki rozwoju ciężkich zakażeń, które w pewnych przypadkach były oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli u takich pacjentów stosuje się peryndopryl, należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych; pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Skurcz oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby dróg oddechowych)
W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych chorobach obturacyjnych płuc, mogących powodować objawy, należy jednocześnie stosować leki rozszerzającą oskrzela. Niekiedy, gdy u pacjentów z astmą stosuje się beta-adrenolityki, może dochodzić do zwiększenia oporu dróg oddechowych, z tego względu może być konieczne zwiększenie dawki leku pobudzającego receptory beta2.

Pacjenci z cukrzycą
Należy zachować ostrożność, gdy produkt Bympero stosuje się u pacjentów z cukrzycą z dużymi wahaniami stężeń glukozy we krwi.
Beta-adrenolityki mogą maskować objawy hipoglikemii.

Ścisła głodówka
Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących ścisłą głodówkę.

Zarostowa choroba tętnic obwodowych
Beta-adrenolityki mogą nasilać objawy, zwłaszcza na początku terapii.

Znieczulenie ogólne
U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu, blokada receptorów beta zmniejsza częstość wystąpienia arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas indukcji oraz intubacji, a także w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się podtrzymanie blokady receptorów beta w okresie okołooperacyjnym. Anestezjolog musi być świadomy blokady receptorów beta ze względu na możliwe interakcje z innymi lekami, co może prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności kompensacyjnej w przypadku utraty krwi. Jeśli jest potrzeba odstawienia beta-adrenolityku przed zabiegiem chirurgicznym, należy tego dokonać stopniowo i zakończyć około 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

U pacjentów poddanych rozległemu zabiegowi chirurgicznemu lub znieczuleniu za pomocą środków powodujących niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować tworzenie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać dzień przed zabiegiem chirurgicznym. W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego i gdy rozważa się ten mechanizm, można je skorygować przez zwiększenie objętości płynów.

Łuszczyca
Beta-adrenolityki należy podawać pacjentom z łuszczycą lub pacjentom z łuszczycą w wywiadzie tylko po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Guz chromochłonny nadnerczy
U pacjentów z rozpoznanym lub podejrzewanym guzem chromochłonnym nadnerczy bisoprolol należy zawsze stosować w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory alfa.

Nadczynność tarczycy
W czasie leczenia bisoprololem mogą być maskowane objawy nadczynności tarczycy.

Pierwotny aldosteronizm
Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.

Ciąża
Dopóki nie uzna się kontynuowania terapii inhibitorem ACE za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa, dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć inną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Niewydolność serca
Nie ma doświadczenia terapeutycznego w leczeniu bisoprololem niewydolności serca 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 wada zastawek;
- zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji między bisoprololem i peryndoprylem w badaniu dotyczącym interakcji, przeprowadzonym u zdrowych ochotników. Informacje dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi, znane dla poszczególnych substancji czynnych, przedstawiono poniżej.

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego
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 zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Leki wywołujące hiperkaliemię
Chociaż zwykle stężenie potasu w surowicy krwi pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych produktem Bympero może wystąpić hiperkaliemia. Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość wystąpienia hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki

immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim oraz kotrimoksazol (produkt złożony zawierający trimetoprim i sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas - amiloryd. Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Bympero z wyżej wymienionymi lekami. Jeśli jest wskazane jednoczesne stosowanie, leki te należy stosować z ostrożnością, często kontrolując stężenie potasu w surowicy krwi.

<u>Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</u>

Aliskiren
U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek jednoczesne leczenie produktem Bympero i aliskirenem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko hiperkaliemii, pogorszenie czynności nerek oraz zwiększenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pozaustrojowe metody leczenia
Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

<u>Jednoczesne stosowanie leków niezalecane</u>

Związane z bisoprololem

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, takie jak klonidyna oraz inne leki (np. metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna)
Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym może spowodować nasilenie niewydolności serca wskutek zmniejszenia ośrodkowego napięcia współczulnego (zwolnienie częstości akcji serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe odstawienie tych leków, szczególnie przed odstawieniem beta-adrenolityków, może zwiększyć ryzyko nadciśnienia „z odbicia".

Leki przeciwarytmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon)
Może być nasilony wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększone ujemne działanie inotropowe.

Antagoniści kanału wapniowego typu werapamilu oraz, w mniejszym stopniu, typu diltiazemu
Ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Podawanie dożylne werapamilu u pacjentów, którzy są leczeni beta-adrenolitykami, może prowadzić do znacznego niedociśnienia tętniczego i bloku przedsionkowo-komorowego.

Związane z peryndoprylem

Aliskiren
U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II
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 pojedynczego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).
Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną miażdżycą, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego leku działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego.

Estramustyna
Istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd), sole potasu
Hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne).
Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z wymienionymi powyżej produktami nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli mimo to jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca – patrz niżej.

Lit
Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu z litem, jednak gdy jest to konieczne, należy dokładnie kontrolować stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

<u>Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności</u>

Związane z bisoprololem i peryndoprylem

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)
Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Zjawisko to jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni skojarzonego leczenia u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
Jednoczesne stosowanie bisoprololu z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi.
Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę
Jednoczesne podanie produktu Bympero z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i niewybiórczymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi) może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu i peryndoprylu.
Dodatkowo, jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącą pogorszoną czynnością nerek. Leczenie skojarzone należy podawać z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne

Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi, lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne (takimi jak glicerolu triazotan, inne azotany lub inne leki rozszerzające naczynia) lub z innymi produktami, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększać ryzyko hipotensyjnego działania peryndoprylu i bisoprololu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające
Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z pewnymi lekami znieczulającymi, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz lekami przeciwpsychotycznymi może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego.
Jednoczesne stosowanie bisoprololu z lekami znieczulającymi może prowadzić do odruchowej tachykardii i zwiększenia ryzyka niedociśnienia tętniczego.

Leki sympatykomimetyczne
Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): leczenie skojarzone z bisoprololem może osłabiać działanie obu stosowanych leków. Leki sympatykomimetyczne, które pobudzają zarówno receptory alfa-, jak i beta-adrenergiczne (np. noradrenalina, adrenalina): leczenie skojarzone z bisoprololem może ujawnić działanie zwężające naczynia krwionośne, zależne od receptorów alfa-adrenergicznych, tych leków, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego i nasilenia chromania przestankowego. Takie interakcje uważa się za bardziej prawdopodobne w przypadku nieselektywnych beta-adrenolityków.
Sympatykomimetyki mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Związane z bisoprololem

Antagoniści kanału wapniowego typu dihydropirydyny, takie jak felodypina i amlodypina
Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego i nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron)
Możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki parasympatykomimetyczne
Jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększyć ryzyko bradykardii.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry)
Jednoczesne stosowanie może nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu.

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

Związane z peryndoprylem

Baklofen
Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze i w razie konieczności dostosować dawkowanie leku przeciwnadciśnieniowego.

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu
Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie osoby z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania leczenia inhibitorem ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększanymi dawkami peryndoprylu. W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsza terapia lekiem moczopędnym mogła spowodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego

przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie wprowadzić lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE musi być rozpoczęte od małej dawki, która będzie zwiększana.
W zastoinowej niewydolności serca leczonej lekami moczopędnymi stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki, po możliwym zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.
We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy kontrolować czynność nerek (stężenia kreatyniny).

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)
Eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z małymi dawkami inhibitorów ACE:
W leczeniu pacjentów z niewydolnością serca od II do IV klasy (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz wcześniej leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonej zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.
Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek.
Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

Jednoczesne stosowanie leków wymagające rozważenia

Związane z bisoprololem

Meflochina
Zwiększa się ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminooksydazy (oprócz inhibitorów MAO-B)
Nasilenie działania hipotensyjnego beta-adrenolityków, ale także zwiększenie ryzyka przełomu nadciśnieniowego.

Związane z peryndoprylem

Sole złota
Rzadko u pacjentów poddanych terapii solami złota (sodu aurotiojabłczan), stosowanymi w iniekcji, oraz jednoczesnemu leczeniu inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem, zgłaszano reakcje jak po podaniu azotanów (objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
W oparciu o istniejące dane dotyczące poszczególnych składników, produkt Bympero nie jest zalecany podczas pierwszego trymestru ciąży oraz jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Bisoprolol
Bisoprolol ma działanie farmakologiczne, które może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) płód albo noworodka (zmniejszenie przepływu krwi przez łożysko, związane z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem oraz działaniami niepożądanymi (np. hipoglikemią i bradykardią) mogą wystąpić u płodu i noworodka). Jeśli jest konieczne leczenie beta-adrenolitykami, zaleca się stosowanie selektywnych beta1-adrenolityków.
Bisoprololu nie należy stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli leczenie bisoprololem uważa się za konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez łożysko i wzrost płodu. W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć inne metody terapii. Noworodki muszą znajdować się pod bardzo dokładnym nadzorem lekarza.

Objawy hipoglikemii i bradykardii u noworodków występują na ogół w pierwszych trzech dobach życia.

Peryndopryl
Epidemiologiczne dowody dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednak nieznacznego zwiększenia ryzyka nie można wykluczyć. Dopóki nie uzna się kontynuowania terapii inhibitorem ACE za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa, dotyczący stosowania w ciąży. Po rozpoznaniu ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i w razie konieczności należy rozpocząć inną terapię. Wiadomo, że ekspozycja na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru wywołuje u ludzi szkodliwe działanie na płód (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i szkodliwe działanie na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) – patrz także punkt 5.3. Jeśli wystąpiła ekspozycja na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzne badanie czynności nerek oraz czaszki. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny być dokładnie obserwowane pod względem wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
Nie zaleca się stosowania produktu Bympero podczas karmienia piersią.
Nie wiadomo, czy bisoprolol przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu, podczas podawania bisoprololu, nie zaleca się karmienia piersią.
Ponieważ nie ma informacji dotyczącej stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka, a bardziej wskazane są inne metody leczenia o lepiej udokumentowanych profilach bezpieczeństwa.

Płodność
Nie ma danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu Bympero.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Bympero nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem tętniczym, zwłaszcza na początku leczenia lub po zmianie terapii albo w przypadku spożycia alkoholu.
Z tego względu zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęstsze działania niepożądane bisoprololu to: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie tętnicze, zimne kończyny, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, osłabienie i zmęczenie.
Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz obserwowane po zastosowaniu peryndoprylu to: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, zaburzenia widzenia, szumy uszne, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zaburzenie smaku, niestrawność, wysypka, świąd, bolesne skurcze mięśni i osłabienie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych
Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu bisoprololu lub peryndoprylu, stosowanych oddzielnie, obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zgodnie z następującymi częstościami występowania:
- Bardzo często (≥1/10);
- Często (≥1/100 do <1/10)
- Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
- Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)

- Bardzo rzadko (<1/10 000)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Działania niepożądane**	**Częstość występowania**	
		Bisoprolol	**Peryndopryl**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	-	Niezbyt często*
	Pancytopenia	-	Bardzo rzadko
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Leukopenia	-	Bardzo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G-6PDH)	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, ustępująca po przerwaniu leczenia	-	Niezbyt często*
	Hiponatremia	-	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju	-	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Koszmary senne, omamy	Rzadko	-
	Splątanie	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy**	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego**	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często
	Zaburzenia smaku	-	Często
	Parestezje	-	Często
	Senność	-	Niezbyt często*
	Omdlenie	Rzadko	Niezbyt często*
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	-	Często
	Zmniejszone wydzielanie łez (należy wziąć pod uwagę, jeśli pacjent używa soczewek)	Rzadko	-
	Zapalenie spojówek	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	-	Często
	Zaburzenia słuchu	Rzadko	-
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	-	Niezbyt często*
	Tachykardia	-	Niezbyt często*
	Bradykardia	Bardzo często	-
	Nasilenie niewydolności serca	Często	-
	Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego	Niezbyt często	-
	Arytmia	-	Bardzo rzadko

	Dławica piersiowa	-	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem	Często	Często
	Uczucie zimna lub drętwienia w kończynach	Często	-
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	-
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Niezbyt często*
	Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi	-	Rzadko*
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Objaw Raynauda	-	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	-	Często
	Duszność	-	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	Często
	Zaparcie	Często	Często
	Biegunka	Często	Często
	Nudności	Często	Często
	Wymioty	Często	Często
	Niestrawność	-	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	-	Często
	Świąd	-	Często
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często
	Pokrzywka	-	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości na światło	-	Niezbyt często*
	Pemfigoid	-	Niezbyt często*
	Nadmierne pocenie	-	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka i obrzęk naczynioruchowy)	Rzadko	-
	Nasilenie łuszczycy	-	Rzadko*
	Rumień wielopostaciowy	-	Bardzo rzadko
	Łysienie	Bardzo rzadko	-

	Beta-adrenolityki mogą wywoływać lub nasilać łuszczycę albo wywoływać wysypkę łuszczycopodobną	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bolesne skurcze mięśni	Niezbyt często	Często
	Osłabienie mięśni	Niezbyt często	-
	Ból stawów	-	Niezbyt często*
	Ból mięśni	-	Niezbyt często*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Rzadko
	Bezmocz lub skąpomocz	-	Rzadko*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenie erekcji	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie	Często	Często
	Zmęczenie	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	-	Niezbyt często*
	Złe samopoczucie	-	Niezbyt często*
	Obrzęki obwodowe	-	Niezbyt często*
	Gorączka	-	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Rzadko
	Zwiększenie stężenie bilirubiny we krwi	-	Rzadko
	Zwiększenie stężenia triglicerydów	Rzadko	-
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-	Niezbyt często*

**Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.*
***Objawy te występowały zwłaszcza na początku leczenia. Są one zwykle łagodne i często przemijają w ciągu 1-2 tygodni.*

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

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania produktu Bympero u ludzi.

Bisoprolol

Objawy
Na ogół, najczęstszymi spodziewanymi objawami przedawkowania beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Do chwili obecnej zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (maksymalna dawka to 2000 mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, wykazujących bradykardię i (lub) niedociśnienie tętnicze; wszyscy pacjenci wyzdrowieli. Istnieje duża osobnicza zmienność w reakcji na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca są prawdopodobnie bardzo wrażliwi na lek.

Leczenie
W przypadku przedawkowania, należy odstawić bisoprolol i wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące.
Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy. Na podstawie spodziewanego działania farmakologicznego i zaleceń dla innych beta-adrenolityków, jeśli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć następujące ogólne postępowanie.

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

Niedociśnienie tętnicze: należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia krwionośne. Pomocne może być dożylne podanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): należy dokładnie kontrolować pacjentów oraz podać dożylnie izoprenalinę we wlewie lub wszczepić stymulator serca.

Ostre nasilenie niewydolności serca: należy podać dożylnie leki moczopędne, leki działające inotropowo oraz leki rozszerzające naczynia krwionośne.
Skurcz oskrzeli: należy podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, beta2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.

Hipoglikemia: należy podać dożylnie glukozę.

Peryndopryl

Objawy
Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: niedociśnienie tętnicze, wstrząs kardiogenny, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, lęk oraz kaszel.

Leczenie
Zalecane leczenie przedawkowania polega na dożylnym podaniu roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, należy ułożyć pacjenta w pozycji bezpiecznej. Należy również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie amin katecholowych. Peryndopryl można usunąć z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4). Gdy występuje bradykardia oporna na leczenie, należy zastosować elektrostymulację serca. Należy stale kontrolować reakcje życiowe, stężenie elektrolitów oraz stężenie kreatyniny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory ACE, inne leki złożone, kod ATC: C09BX02.

Mechanizm działania

Bisoprolol
Bisoprolol jest wysoce wybiórczym lekiem blokującym adrenergiczne receptory beta1, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych oraz do receptorów beta2 związanych z regulacją metabolizmu. Z tego względu, na ogół bisoprolol nie wpływa na opór dróg oddechowych i efekty metaboliczne zależne od receptorów beta2. Jego selektywność względem receptorów beta1 wykracza poza zakres dawek terapeutycznych.

Peryndopryl
Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę - ACE). Enzym konwertujący, czy też kininaza, jest egzopeptydazą, która umożliwia przekształcenie angiotensyny I w kurczącą naczynia angiotensynę II, a także powoduje rozkład bradykininy - substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych hektapeptydów. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) oraz do zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ enzym konwertujący angiotensynę inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności ACE powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm uczestniczy w obniżaniu ciśnienia tętniczego oraz jest częściowo odpowiedzialny za określone działania niepożądane (np. kaszel).
Peryndopryl działa poprzez czynny metabolit, peryndoprylat. Pozostałe metabolity nie wykazują *in vitro* działania hamującego aktywność ACE.

Działanie farmakodynamiczne

Bisoprolol

Bisoprolol nie ma wyraźnego ujemnego działania inotropowego.
Bisoprolol osiąga maksymalne działanie 3-4 godziny po podaniu. Ze względu na okres półtrwania wynoszący 10-12 godzin, działanie bisoprololu utrzymuje się przez 24 godziny.
Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu jest na ogół osiągane po 2 tygodniach leczenia.
W przypadku doraźnego podania pacjentom z chorobą wieńcową, ale bez przewlekłej niewydolności serca, bisoprolol zmniejsza częstość akcji serca i pojemność wyrzutową serca, a co za tym idzie - pojemność minutową serca i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy maleje. Jako mechanizm leżący u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-adrenolityków wymienia się między innymi hamowanie aktywności reninowej osocza. Bisoprolol hamuje odpowiedź na pobudzenie układu współczulnego przez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych w sercu. Wywołuje to zmniejszenie częstości akcji serca i kurczliwości, a przez to zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co jest pożądane w dławicy piersiowej w przebiegu choroby wieńcowej.

Peryndopryl

Nadciśnienie tętnicze
Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; powoduje zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej.
Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość akcji serca.

Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy przesączenie kłębuszkowe (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienione.

Niewydolność serca
Peryndopryl zmniejsza pracę serca przez zmniejszenie obciążenia następczego i obciążenia wstępnego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bisoprolol
Do badania CIBIS II włączono ogółem 2 647 pacjentów. 83% pacjentów (n=2 202) miało niewydolność serca klasy III wg NYHA, a 17% pacjentów (n=445) - niewydolność klasy IV wg NYHA. Pacjenci mieli stabilną objawową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa określona w echokardiografii ≤35%). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (względne zmniejszenie o 34%). Zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% w porównaniu z 6,3%, względne zmniejszenie o 44%) i liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w porównaniu z 17,6%, względne zmniejszenie o 36%). Wykazano także istotną poprawę stanu klinicznego pacjentów, ocenianego według klasyfikacji NYHA. W okresie włączania bisoprololu i zwiększania dawki pacjenci byli przyjmowani z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia tętniczego (0,23%) i ostrej dekompensacji niewydolności serca (4,97%), ale częstość hospitalizacji w grupie pacjentów przyjmujących bisoprolol nie była większa niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%). W całym okresie trwania badania u 20 pacjentów w grupie bisoprololu i u 15 pacjentów w grupie pacjentów placebo doszło do udaru zakończonego zgonem lub inwalidztwem.

Badanie CIBIS III obejmowało 1 010 pacjentów w wieku ≥65 lat z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory ≤35%, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami lub antagonistami receptora angiotensyny II. Pacjenci byli leczeni w skojarzeniu bisoprololem i enalaprylem przez 6 do 24 miesięcy po 6-miesięcznym okresie monoterapii bądź bisoprololem bądź też enalaprylem.

Zauważono tendencję do większej częstości nasilenia przewlekłej niewydolności serca w grupie leczonej przez początkowe 6 miesięcy bisoprololem. W analizie *per protocol* nie udowodniono równoważnej początkowej terapii bisoprololem wobec enalaprylu, choć obie strategie rozpoczynania leczenia przewlekłej niewydolności serca miały na zakończenie badania podobny odsetek występowania złożonego punktu końcowego w postaci zgonu i hospitalizacji (32,4% w grupie leczonej początkowo bisoprololem wobec 33,1% w grupie rozpoczynającej terapię od enalaprylu, populacja *per protocol*). Wyniki badania wskazują, że bisoprolol może być stosowany także u osób w podeszłym wieku z łagodną do umiarkowanej przewlekłą niewydolnością serca.

Peryndopryl

Nadciśnienie tętnicze
Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; powoduje zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej.
Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość akcji serca.
Przepływ krwi przez nerki z reguły się zwiększa, podczas gdy przesączenie kłębuszkowe (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienione.
Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 4 do 6 godzinach po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez 24 godziny; efekty minimalne osiągają około od 87% do 100% wartości efektów maksymalnych.
Obniżenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja osiągana jest w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez wystąpienia tachyfilaksji.
Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt z odbicia (*„rebound”*).

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.
Właściwości rozszerzające naczynia krwionośne peryndoprylu potwierdzono u ludzi. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości mięśniówki do średnicy światła w małych tętnicach.
Wspomagające leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi wywołuje działanie synergiczne typu addytywnego. Inhibitor ACE stosowany w skojarzeniu z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza także ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej leczeniem lekami moczopędnymi.

Niewydolność serca
Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:
- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory,
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego,
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego.

W badaniach porównawczych, po pierwszym podaniu 2,5 mg peryndoprylu z argininą pacjentom z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, nie obserwowano objawów znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, badanie EUROPA kontrolowane placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby trwało 4 lata.
12 218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z argininą) (n=6 110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6 108).
Populacja badana miała potwierdzoną chorobę wieńcową przy braku klinicznych objawów niewydolności serca. Ogólnie 90% pacjentów przebyło zawał mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzację naczyń wieńcowych. Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do leczenia konwencjonalnego zawierającego leki przeciwpłytkowe, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta–adrenolityki.
Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, oraz zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem i (lub) zatrzymań akcji serca zakończonych skuteczną resuscytacją. Leczenie z zastosowaniem 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z argininą) raz na dobę, spowodowało znamienne bezwzględne zmniejszenie pierwszorzędowego punku końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka (RRR) o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p <0,001).
U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie, w porównaniu do placebo obserwowano bezwzględne zmniejszenie pierwszorzędowego punktu końcowego o 2,2%, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka (RRR) o 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] - p <0,001).
W podgrupie pacjentów leczonych beta-adrenolitykami w badaniu EUROPA, zdefiniowanej w analizie *post-hoc*, dodanie peryndoprylu do beta-adrenolityków (n=3 789) wykazało istotne bezwzględne zmniejszenie o 2,2% złożonego punktu końcowego, obejmującego śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją (względne zmniejszenie ryzyka o 24%, 95% CI [9,5; 36,4]) – w porównaniu do grupy przyjmującej beta-adrenolityki bez peryndoprylu (n=3 745).

Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)
Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.
Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu

z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz 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 i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież
Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Bympero u dzieci.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu Bympero we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia tętniczego, stabilnej choroby niedokrwiennej serca i przewlekłej niewydolności serca (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Szybkość i stopień wchłaniania bisoprololu oraz peryndoprylu przyjętych w produkcie Bympero nie różnią się znacząco od szybkości i stopnia wchłaniania bisoprololu oraz peryndoprylu przyjętych w monoterapii.

Bisoprolol

Wchłanianie
Bisoprolol wchłania się prawie całkowicie (>90%) z przewodu pokarmowego; ze względu na mały efekt pierwszego przejścia przez wątrobę (około 10%), dostępność biologiczna leku po podaniu doustnym wynosi około 90%.

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

Metabolizm i eliminacja
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. Klirens całkowity wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin, co powoduje 24-godzinne działanie po przyjęciu dawki raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów
Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku.
Ponieważ wydalanie odbywa się w takim samym stopniu przez wątrobę i przez nerki, nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania u osób z zaburzeniem czynności wątroby lub niewydolnością nerek. Nie badano właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenia bisoprololu w osoczu są większe, a okres półtrwania wydłużony w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi 64±21 ng/ml po podaniu dawki dobowej 10 mg, a okres półtrwania wynosi 17±5 godzin.

Peryndopryl

Wchłanianie
Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg mc. dla niezwiązanego peryndoprylatu. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, zależy jednak od stężenia.

Metabolizm
Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu, znajdującej się w krążeniu, to czynny metabolit - peryndoprylat. Oprócz czynnego peryndoprylatu występuje jeszcze 5 innych metabolitów, wszystkie nieczynne. Peryndoprylat osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 3 do 4 godzin. Pokarm zmniejsza przemianę w peryndoprylat, a więc dostępność biologiczną; peryndopryl z argininą należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej podawanej rano przed posiłkiem.

Eliminacja
Peryndoprylat jest wydalany z moczem; okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji jego wolnej frakcji wynosi około 17 godzin, co powoduje, że stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 4 dni.

Liniowość
Wykazano zależność liniową między dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów
Eliminacja peryndoprylatu jest wolniejsza u osób w podeszłym wieku, także u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować do stopnia niewydolności (klirensu kreatyniny).
Peryndoprylat jest usuwany w czasie dializy, klirens wynosi 70 ml/min.
Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu zmieniają się u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość czynnego peryndoprylatu nie jest zmniejszona, a tym samym dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bisoprolol
Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję bisoprolol nie miał wpływu na płodność ani zdolności reprodukcyjne.
Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol wykazywał w dużych dawkach toksyczny wpływ na samice (zmniejszenie przyjmowania pokarmu i zmniejszenie masy ciała) oraz na zarodki lub płody (zwiększona częstość występowania resorpcji płodu, zmniejszenie masy pourodzeniowej potomstwa, opóźnienie rozwoju fizycznego), ale nie działał teratogennie.

Peryndopryl
W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (szczury i małpy) narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.
W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie zaobserwowano działania mutagennego.
Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego lub teratogennego.
Jednak wykazano, że inhibitory ACE jako grupa leków, powodują działania niepożądane poprzez opóźnianie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad rozwojowych u gryzoni i królików: uszkodzenia nerek i zwiększenia śmiertelności przed- i pourodzeniowej. Płodność nie została zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Podczas długotrwałych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

Ocena ryzyka dla środowiska
Produkt Bympero zawiera znane substancje czynne: bisoprolol i peryndopryl. Produkt Bympero będzie ordynowany w zastępstwie produktów zawierających poszczególne składniki - bisoprolol i peryndopryl, z tego względu ryzyko dla środowiska nie zwiększy się.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabelki – *Intragranular*:
Wapnia chlorek sześciowodny
Sodu węglan
Celuloza mikrokrystaliczna
Rdzeń tabelki – *Extragranular*:
Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Otoczka tabletki:
Mieszanka powlekająca (polidekstroza, wapnia węglan, hypromeloza, talk, triglicerydy)
Żelaza tlenek żółty E 172
Żelaza tlenek czerwony E 172

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć/Aluminium/PE: 10, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek, w tekturowym pudełku.
Blister kalendarzowy z folii OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć/Aluminium/PE: 7, 28, 56 lub 98 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 29360

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.11.2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.02.2026