

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ralbior 2,5 mg/1,25 mg

Ralbior 2,5 mg/2,5 mg

Ralbior 5 mg/2,5 mg

Ralbior 5 mg/5 mg

Ralbior 10 mg/5 mg

Ralbior 10 mg/10 mg

tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula Ralbioru 2,5 mg/1,25 mg obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 1,25 mg bizoprolólium-fumarátu.

Každá tvrdá kapsula Ralbioru 2,5 mg/2,5 mg obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 2,5 mg bizoprolólium-fumarátu.

Každá tvrdá kapsula Ralbioru 5 mg/2,5 mg obsahuje 5 mg ramiprilu a 2,5 mg bizoprolólium-fumarátu.

Každá tvrdá kapsula Ralbioru 5 mg/5 mg obsahuje 5 mg ramiprilu a 5 mg bizoprolólium-fumarátu.

Každá tvrdá kapsula Ralbioru 10 mg/5 mg obsahuje 10 mg ramiprilu a 5 mg bizoprolólium-fumarátu.

Každá tvrdá kapsula Ralbioru 10 mg/10 mg obsahuje 10 mg ramiprilu a 10 mg bizoprolólium-fumarátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Ralbior 2,5 mg/1,25 mg obsahuje 40,97 mg monohydrátu laktózy v jednej kapsule.

Ralbior 2,5 mg/2,5 mg obsahuje 40,97 mg monohydrátu laktózy v jednej kapsule.

Ralbior 5 mg/2,5 mg obsahuje 81,94 mg monohydrátu laktózy v jednej kapsule.

Ralbior 5 mg/5 mg obsahuje 81,94 mg monohydrátu laktózy v jednej kapsule.

Ralbior 10 mg/5 mg obsahuje 163,88 mg monohydrátu laktózy v jednej kapsule.

Ralbior 10 mg/10 mg obsahuje 163,88 mg monohydrátu laktózy v jednej kapsule.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Ralbior 2,5 mg/1,25 mg sú tvrdé kapsuly so žltým vrchnákom s čiernym nápisom „2,5 mg“ a bielym telom s čiernym nápisom „1,25 mg“. Veľkosť kapsuly je „Veľkosť 2“ (rozmery 18,0 x 6,4 mm).

Obsah kapsuly 2,5 mg/1,25 mg: biely alebo takmer biely prášok ramiprilu a jedna žltá bikonvexná obalená okrúhla tableta bizoprolólium-fumarátu.

Ralbior 2,5 mg/2,5 mg sú tvrdé kapsuly so žltým vrchnákom s čiernym nápisom „2,5 mg“ a žltým telom s čiernym nápisom „2,5 mg“. Veľkosť kapsuly je „Veľkosť 2“ (rozmery 18,0 x 6,4 mm). Obsah kapsuly 2,5 mg/2,5 mg: biely alebo takmer biely prášok ramiprilu a jedna žltá bikonvexná obalená okrúhla tableta bizoprolólium-fumarátu.

Ralbior 5 mg/2,5 mg sú tvrdé kapsuly s oranžovým vrchnákom s čiernym nápisom „5 mg“ a žltým telom s čiernym nápisom „2,5 mg“. Veľkosť kapsuly je „Veľkosť 2“ (rozmery 18,0 x 6,4 mm). Obsah kapsuly 5 mg/2,5 mg: biely alebo takmer biely prášok ramiprilu a jedna žltá bikonvexná obalená okrúhla tableta bizoprolólium-fumarátu.

Ralbior 5 mg/5 mg sú tvrdé kapsuly s oranžovým vrchnákom s čiernym nápisom „5 mg“ a oranžovým telom s čiernym nápisom „5 mg“. Veľkosť kapsuly je „Veľkosť 0“ (rozmery 21,7 x 7,6 mm). Obsah kapsuly 5 mg/5 mg: biely alebo takmer biely prášok ramiprilu a jedna žltá bikonvexná obalená okrúhla tableta bizoprolólium-fumarátu.

Ralbior 10 mg/5 mg sú tvrdé kapsuly s červenohnedým vrchnákom s čiernym nápisom „10 mg“ a oranžovým telom s čiernym nápisom „5 mg“. Veľkosť kapsuly je „Veľkosť 0“ (rozmery 21,7 x 7,6 mm). Obsah kapsuly 10 mg/5 mg: biely alebo takmer biely prášok ramiprilu a jedna žltá bikonvexná obalená okrúhla tableta bizoprolólium-fumarátu.

Ralbior 10 mg/10 mg sú tvrdé kapsuly s červenohnedým vrchnákom s čiernym nápisom „10 mg“ a červenohnedým telom s čiernym nápisom „10 mg“. Veľkosť kapsuly je „Veľkosť 0“ (rozmery 21,7 x 7,6 mm). Obsah kapsuly 10 mg/10 mg: biely alebo takmer biely prášok ramiprilu a dve žlté bikonvexné obalené okrúhle tablety bizoprolólium-fumarátu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ralbior 2,5 mg/ 2,5 mg; 5 mg /2,5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg

Ralbior je indikovaný ako substitučná liečba na liečbu hypertenzie, a/ alebo hypertenzie s koexistujúcim chronickým koronárnym syndrómom :

- u pacientov s manifestným aterotrombotickým kardiovaskulárnym ochorením (anamnéza ischemickej choroby srdca alebo cievnej mozgovej príhody alebo ochorenia periférnych ciev), alebo
- s diabetom s aspoň jedným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom a/alebo chronickým srdcovým zlyhávaním so zníženou systolickou funkciou ľavej komory (sekundárna prevencia po akútnom infarkte myokardu: zníženie úmrtnosti na akútnu fázu infarktu myokardu u pacientov s klinickými prejavmi srdcového zlyhávania pri začatí liečby > 48 hodín po akútnom infarkte myokardu).

U dospelých pacientov primerane kontrolovaných ramiprilom a bizoprololom podávanými súbežne v rovnakej dávke.

Ralbior 2,5 mg/1,25 mg

Ralbior je indikovaný ako substitučná liečba pri chronickom koronárnom syndróme (u pacientov s prekonaným infarktom myokardu a/alebo revaskularizáciou) a/alebo chronickom zlyhávaní srdca so

zníženou systolickou funkciou ľavej komory u pacientov primerane kontrolovaných ramiprilom a bizoprololom podávanými súčasne v rovnakej dávke.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Zvyčajné dávkovanie je jedna kapsula raz denne. Pacienti majú byť stabilizovaní ramiprilom a bizoprololom v rovnakej dávke počas najmenej 4 týždňov. Fixná kombinácia dávok nie je vhodná na úvodnú liečbu.

Ak je potrebná zmena dávkovania, titrácia sa má vykonať s jednotlivými zložkami.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4 a 5.2)

Na stanovenie optimálnej úvodnej a udržiavacej dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávka pre pacientov individuálne upraviť samostatnou titráciou dávky ramiprilu a bizoprololu. Denná dávka ramiprilu u pacientov s poruchou funkcie obličiek má byť založená na klírense kreatinínu, ako je uvedené nižšie:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná denná dávka
$Cl_{CR} \geq 60$	Nie je potrebná úprava úvodnej dávky (2,5 mg/deň); maximálna denná dávka ramiprilu je 10 mg
$Cl_{CR} 30-60$	Nie je potrebná úprava úvodnej dávky (2,5 mg/deň); maximálna denná dávka ramiprilu je 5 mg;
$Cl_{CR} 10-30$	Nevhodná. Odporúča sa individuálna titrácia dávky jednotlivých zložiek

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4 a 5.2)

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa musí liečba ramiprilom/bizoprololom začať len pod prísny lekársky dohľadom a maximálna denná dávka je 2,5 mg ramiprilu. Ramipril/bizoprolol sa odporúča len pre pacientov, ktorí boli počas titrácie dávky nastavení na 2,5 mg ramiprilu ako optimálnu udržiavaciu dávku.

Staršie osoby

Úvodná dávka má byť nižšia a následná titrácia dávky má byť postupnejšia pre väčšiu pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov a to najmä u veľmi starých a fragilných pacientov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ralbioru u detí nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa použitie u detí a dospievajúcich neodporúča.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Ralbior sa má užívať ako jedna dávka raz denne ráno pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na účinné látky (ramipril, bizoprolol), alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku uvedenú v časti 6.1 alebo na ktorúkoľvek iný inhibítor ACE (enzým konvertujúci angiotenzín).
- Akútne zlyhanie srdca alebo počas epizód dekompenzácie zlyhania srdca vyžadujúceho i.v. inotropnú terapiu.
- Kardiogénny šok.
- A – V blokáda II. alebo III. stupňa (bez pacemakera).
- Syndróm chorého sinusu.
- Sinoatriálny blok.
- Symptomatická bradykardia.
- Symptomatická hypotenzia.
- Závažná bronchiálna astma alebo závažná obštrukčná choroba pľúc.
- Ťažké formy okluzívnej choroby periférnych artérií alebo ťažké formy Raynaudovho syndrómu.
- Neliečený feochromocytóm (pozri časť 4.4).
- Metabolická acidóza.
- Angioedém v anamnéze pri predošlom užití inhibítora ACE (pozri časť 4.4).
- Hereditárny alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie Ralbioru s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).
- Súbežné používanie pri liečbe sakubitriplom/valsartanom (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálna liečba umožňujúca kontakt krvi s negatívne nabitým povrchom (pozri časť 4.5).
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie v jedinej funkčnej obličke.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky osobitné upozornenia a opatrenia pre jednotlivé zložky sa vzťahujú na Ralbior.

Osobitné skupiny pacientov

Gravidita

Počas gravidity sa nesmie začať liečba inhibítormi ACE, ako napríklad ramiprilom alebo antagonistami receptora angiotenzínu II (AIIRA). Ak sa pokračovanie liečby inhibítormi ACE /AIIRAs nepovažuje vyslovene za nevyhnutné, musí sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má známy bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak je gravidita potvrdená, liečba inhibítormi ACE/AIIRAs sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, musí sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pacienti s mimoriadnym rizikom hypotenzie

- *Pacienti s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón*

U pacientov s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón existuje riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia renálnej funkcie v dôsledku inhibície ACE, najmä ak sa inhibítor ACE alebo súbežne podávané diuretikum podáva prvýkrát alebo ak sa podáva prvýkrát zvýšená dávka.

Je potrebné očakávať významnú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón a je potrebný lekársky dohľad vrátane monitorovania krvného tlaku, napríklad u týchto pacientov:

- pacienti s ťažkou hypertenziou
- pacienti s dekompenzovaným kongestívnym zlyhávaním srdca
- pacienti s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi v ľavej komore (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne)
- pacienti s unilaterálnou stenózou renálnej artérie, pričom druhá oblička je funkčná
- pacienti, ktorí majú alebo u ktorých môže vzniknúť nedostatok tekutín a solí (vrátane pacientov užívajúcich diuretiká)
- pacienti s cirhózou pečene a/alebo s ascitom
- pacienti podrobujúci sa veľkej operácii alebo počas anestézie látkami spôsobujúcimi hypotenziu.

Vo všeobecnosti sa odporúča pred začatím liečby upraviť dehydratáciu, hypovolémiu alebo depléciu solí (u pacientov so zlyhávaním srdca sa však úprava musí dôkladne zvážiť s ohľadom na riziko objemového preťaženia).

- *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a má sa často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a tlak krvi. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

- *Prechodné alebo trvalé zlyhanie srdca po infarkte myokardu*

- *Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie*

Úvodná fáza liečby si vyžaduje špeciálny lekársky dohľad.

- *Staršie osoby*

Pozri časť 4.2.

Sledovanie funkcie obličiek

Pred začatím liečby a počas liečby, najmä v úvodných týždňoch, sa má sledovať funkcia obličiek a prípadne upraviť dávka. Dôkladné sledovanie je potrebné obzvlášť u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (pozri časť 4.2). Riziko zhoršenia funkcie obličiek je najmä u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca alebo po transplantácii obličky.

Angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane ramiprilu, bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke ramiprilu. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5)

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) a vildagliptínom môžu zvýšiť riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby

racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) a vildagliptínom u pacienta, ktorý už užíva inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane ramiprilu bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). Prejavil sa abdominálnou bolesťou (s nauzeou alebo bez nej alebo vracaním).

V prípade angioedému sa musí liečba ramiprilom ukončiť. Núdzová liečba sa má začať okamžite. Pacient má byť pod dohľadom najmenej 12 až 24 hodín a prepustený až po úplnom vymiznutí príznakov.

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

Pravdepodobnosť a závažnosť anafylaktických a anafylaktoidných reakcií na jed hmyzu a ďalšie alergény sa následkom inhibície ACE zvyšuje. Pred desenzibilizáciou je potrebné zvážiť dočasné pozastavenie liečby ramiprilom.

Monitorovanie elektrolytov: hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane ramiprilu sa pozorovala hyperkaliémia. Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak u pacientov s poruchou funkcie obličiek, vekom (> 70 rokov), nekontrolovaným diabetes mellitus, stavmi ako je dehydratácia, akútna kardiálna dekompenzácia, metabolická acidóza a/alebo u pacientov užívajúcich draslík (vrátane náhrad soli), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol, známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory angiotenzínových receptorov, sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Draslík šetriace diuretiká a blokátory angiotenzínových receptorov sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a má sa monitorovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Monitorovanie elektrolytov: hyponatriémia

U niektorých pacientov liečených ramiprilom sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) a následná hyponatriémia. U starších osôb a u iných pacientov s rizikom hyponatriémie sa odporúča pravidelné monitorovanie hladiny sodíka v sére.

Neutropénia/agranulocytóza

Zriedkavo sa vyskytla neutropénia/agranulocytóza ako aj trombocytopénia a anémia a taktiež bol hlásený útlm kostnej drene. Odporúča sa sledovať počet bielych krviniek, aby bolo možné odhaliť možnú leukopéniu. Častejšie sledovanie sa odporúča v úvodnej fáze liečby a u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou, u tých, ktorí majú súčasne kolagénové ochorenie (napr. lupus erythematosus alebo sklerodermia) a u pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať zmeny krvného obrazu (pozri časť 4.8).

Etnické rozdiely

Inhibítory ACE spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej rasy v porovnaní s pacientmi inej rasy.

Podobne ako aj iné inhibítory ACE, môže byť ramipril menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy ako u pacientov inej rasy, možno z dôvodu vyššej prevalencie hypertenzie s nízkou hladinou renínu v populácii pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

Kašeľ

Pri užívaní inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Charakteristický je kašeľ neproduktívny, pretrvávajúci a po ukončení liečby vymizne. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE je potrebné zvážiť pri diferencialnej diagnóze kašľa.

Kombinácia s antagonistami vápnika, antiarytmikami triedy I a s centrálne pôsobiacimi antihypertenzívami

Kombinácia bizoprololu s antagonistami vápnika typu verapamil alebo diltiazem, s antiarytmikami triedy I a s centrálne pôsobiacimi antihypertenzívami sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri časť 4.5)

Ukončenie liečby

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu ukončeniu liečby betablokátorom, najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca, pretože to môže viesť k prechodnému zhoršeniu stavu srdca. Dávkovanie sa má znižovať postupne pomocou jednotlivých zložiek ideálne počas dvoch týždňov, pričom v prípade potreby sa má súčasne začať substitučná liečba.

Bradykardia

Ak počas liečby pokojová frekvencia srdca klesne pod 50-55 úderov za minútu a u pacienta sa objavia príznaky súvisiace s bradykardiou, dávka Ralbioru sa má titrovať nižšie pomocou jednotlivých zložiek s vhodnou dávkou bizoprololu.

AV blok prvého stupňa

Vzhľadom na ich negatívny dromotropný účinok sa majú betablokátoary podávať s opatrnosťou pacientom s AV blokádou prvého stupňa.

Prinzmetalova angina pectoris

β -blokátory môžu zvýšiť počet a trvanie anginózných záchvatov u pacientov s Prinzmetalovou anginou pectoris. Užívanie selektívnych blokátorov β -1adrenoreceptorov je možné pri ľahkých formách a len v kombinácii s vazodilatátormi

Bronchospazmus (astma bronchiale, obštrukčná choroba dýchacích ciest).

Pri bronchiálnej astme alebo pri iných chronických obštrukčných chorobách dýchacích ciest, ktoré môžu vyvolávať podobné symptómy, sa odporúča súčasná bronchodilatačná liečba. U pacientov s astmou liečených betablokátorami sa príležitostne môže objaviť zvýšenie odporu dýchacích ciest, a preto bude možno potrebné zvýšiť dávku β_2 -mimetík.

Diabetickí pacienti

U pacientov s diabetes mellitus s veľkými výkyvmi hodnôt glukózy v krvi sa pri užívaní Ralbioru odporúča opatrnosť. Symptómy hypoglykémie môžu byť betablokátorami maskované.

Striktný pôst

U pacientov s prísnyim hladovaním sa odporúča opatrnosť.

Okluzívna choroba periférnych tepien

Zvýraznenie ťažkostí sa môže objaviť zvlášť na začiatku liečby betablokátorami.

Anestézia

U pacientov podstupujúcich celkovú anestéziu znižuje beta-blokáda výskyt arytmií a ischemie myokardu počas indukcie a intubácie a v pooperačnom období. V súčasnosti sa odporúča, aby udržiavacia beta-blokáda pokračovala perioperačne. Anesteziológ si musí byť vedomý beta-blokády z dôvodu potenciálu interakcií s inými liekmi, čo vedie k bradyarytmiami, útlmu reflexnej tachykardie a zníženej reflexnej schopnosti kompenzovať stratu krvi. Ak je nevyhnutné prerušenie betablokátorovej liečby pred chirurgickým zákrokom, prerušenie liečby má byť postupné a ukončené približne 48 hodín pred anestéziou. U pacientov podstupujúcich veľkú operáciu alebo počas anestézie

látkami, ktoré spôsobujú hypotenziu, môže ramipril blokovať tvorbu angiotenzínu II sekundárne po kompenzačnom uvoľňovaní renínu. Liečba sa má prerušiť jeden deň pred operáciou. Ak sa objaví hypotenzia považovaná za vzniknutú týmto mechanizmom, možno ju upraviť expanziou objemu.

Psoriáza

U pacientov so psoriázou alebo so psoriázou v anamnéze je nutné pred podaním betablokátorov starostlivo zhodnotiť riziko a prínos tejto liečby.

Feochromocytóm

U pacientov so známym alebo suspektným feochromocytómom sa bizoprolol podávať vždy v kombinácii s blokátorom α -receptorov.

Tyreotoxikóza

Symptómy tyreotoxikózy môžu byť pri liečbe bizoprololom maskované.

Zlyhávanie srdca

Nie sú žiadne terapeutické skúsenosti s liečbou zlyhávania srdca bizoprololom u pacientov s nasledujúcimi ochoreniami a stavmi:

- Diabetes mellitus závislý od inzulínu (typ I),
- Vážna porucha funkcie obličiek
- Vážna porucha funkcie pečene
- Reštriktívna kardiomyopatia
- Vrodené srdcové ochorenie
- Hemodynamicky významné organické ochorenie chlopní
- Infarkt myokardu počas posledných 3 mesiacov

Laktóza

Ralbior obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich účinkov, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím jednej látky ovplyvňujúcej RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Sakubitril/Valsartan

Súbežné používanie inhibítorov ACE so sakubitrilom /valsartanom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba ramiprilom nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu. Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po použití poslednej dávky ramiprilu.

Extrakorporálna liečba

Extrakorporálna liečba umožňujúca kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako je napríklad dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou s dextransulfátom pre zvýšené riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pri takejto liečbe sa vyžaduje, aby sa zvažilo použitie odlišného typu dialyzačnej membrány alebo lieku z inej skupiny antihypertenzív.

Draslík šetriace diuretiká, doplnky s obsahom draslíka alebo draslík obsahujúce náhrady solí

Hoci hladina sérového draslíka zvyčajne zostáva v normálnom rozmedzí, u niektorých pacientov liečených ramiprilom sa môže vyskytnúť hyperkalémia. Draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnky s obsahom draslíka alebo draslík obsahujúce náhrady solí môžu viesť k významnému vzostupu sérového draslíka. Je potrebná opatrnosť, ak je ramipril súčasne podávaný s inými látkami, ktoré zvyšujú hladinu sérového draslíka, ako sú trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum amilorid. Z toho dôvodu nie je odporúčaný v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi. Ak je indikované ich súčasné použitie, majú byť používané s opatrnosťou pri monitorovaní hladiny sérového draslíka.

Cyklosporín

Pri súčasnom užívaní cyklosporínu s inhibítormi ACE sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa sledovanie hladiny sérového draslíka.

Heparín

Pri súčasnom užívaní heparínu s inhibítormi ACE sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa sledovanie hladiny sérového draslíka.

Antihypertenzíva (napr. diuretiká) a ďalšie lieky, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútny príjem alkoholu, baklofén, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulosín, terazosín)

Predpokladá sa potenciácia rizika hypotenzie.

Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatiká a ďalšie lieky, ktoré môžu zmeniť počet krviniek

Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií.

Lítiové soli

Vylučovanie lítia môže byť inhibítormi ACE znížené, a preto môže byť toxicita lítia vyššia. Hladina lítia sa musí monitorovať.

Antidiabetiká vrátane inzulínu

Súčasné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík môže pôsobiť výraznejšie na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Tento fenomén sa javí byť pravdepodobnejší v prvých týždňoch kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Súčasné podávanie bizoprololu s inzulínom a perorálnymi antidiabetikami môže zväčšovať zníženie hladiny glukózy v krvi. Blokáda beta-adrenoreceptorov môže maskovať symptómy hypoglykémie. Odporúča sa sledovanie hladiny glukózy v krvi.

Nesteroidové protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová

Súbežné podávanie Ralbioru s nesteroidnými protizápalovými liekmi (napr. kyselina acetylsalicylová v protizápalovom dávkovaní, COX-2 inhibítory a NSAID) môžu znížiť anihypertenzívny účinok bizoprololu a ramiprilu. Navyše súbežná liečba inhibítormi ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka. Kombinácia má byť podávaná opatrne, obzvlášť u starších osôb. Pacienti majú byť adekvátne hydratovaní a je potrebné zvážiť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a potom pravidelne.

Racekadotril: inhibítory mTOR

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin) (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) a vildagliptín môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Tricyklické antidepresíva/Antipsychotiká/Anestetiká

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s určitými anaestetikami, tricyklickými antidepresívami a antipsychotikami môže viesť k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi.

Súbežné užívanie bizoprololu s anaestetikami môže viesť k zníženiu reflexnej tachykardie a zvýšenému riziku hypotenzie.

Sympatomimetiká

Beta-sympatomimetiká (napr. izoprenalín, dobutamín): kombinácia s bizoprololom môže znižovať účinok oboch látok.

Sympatomimetiká, ktoré aktivujú ako beta- tak aj alfa-adrenoreceptory (napr. noradrenalín, adrenalín): kombinácia s bizoprololom môže demaskovať alfa-adrenoreceptorom sprostredkovanú vazokonstrikciju týchto látok, vedúcu k zvýšeniu tlaku krvi a exacerbácii intermitentnej klaudikácie. Takého interakcie sa považujú za pravedepodobnejšie pri neselektívnych beta-blokátorov. Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzívny účinok inhibítorov ACE.

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva, ako klonidín a iné (napr. metyldopa, moxonidín, rilmenidín):

Súbežné užívanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť zlyhávanie srdca znížením centrálného sympatikového tonusu (pokles srdcovej frekvencie, zníženie srdcového výdaja, vazodilatácia). Náhle prerušenie betablokátorovej liečby, obzvlášť pred titráciou nižšie, môže zvýšiť riziko „rebound hypertenzie“.

Antiarytmiká I. triedy (napr. dizopyramid, chinidín, lidokain, fenytoín, flekainid, propafenón):

Môže dôjsť k zosilneniu účinku na dobu atrioventrikulárneho vedenia a môže sa zvýšiť negatívne inotropný účinok.

Antagonisty vápnika verapamilového typu a v menšej miere diltiazemového typu:

Negatívny vplyv na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózna aplikácia verapamilu pacientom užívajúcim betablokátorovú liečbu môže viesť k závažnej hypotenzii a atrioventrikulárnemu bloku.

Antagonisty vápnika dihydropyridínového typu ako felodipín a amlodipín

Súbežné užívanie môže zvýšiť riziko hypotenzie a nemožno vylúčiť zvýšené riziko ďalšieho zhoršenia funkcie komorovej pumpy u pacientov so zlyhaním srdca.

Antiarytmiká III. triedy (napr. amiodarón):

Môže dôjsť k zosilneniu účinku na dobu atrioventrikulárneho vedenia.

Parasympatomimetiká:

Súčasné užívanie môže predĺžiť čas atrioventrikulárneho vedenia a zvýšiť riziko bradykardie.

Lokálne betablokátory (napr. očné kvapky podávané pri liečbe glaukómu)

Súčasné užívanie môže zvýšiť systémové účinky bizoprololu.

Srdcové glykozidy:

Zníženie srdcovej frekvencie, predĺženie doby atrioventrikulárneho prevodu.

Meflochinín:

Zvýšené riziko bradykardie.

Inhibítory monoaminoxidázy (okrem inhibítorov MAO-B):

Zvyšujú hypotenzívny účinok betablokátorov, ale aj riziko hypertenzívnej krízy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Na základe existujúcich údajov o jednotlivých zložkách sa Ralbior počas prvého trimestra gravidity neodporúča a počas druhého a tretieho trimestra gravidity je kontraindikovaný.

Bizoprolol

Bizoprolol má farmakologické účinky, ktoré môžu mať škodlivé následky na graviditu, plod a/alebo novorodencov (redukuje placentárnu perfúziu, čo sa spája s retardáciou rastu, intrauterinnou smrťou, potratom alebo predčasným pôrodom) a u plodu a novorodencov môžu nastať nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia, bradykardia). Ak je liečba blokátormi β -adrenoreceptora nutná, v tom prípade je lepšie použiť selektívny blokátor β -1-adrenoreceptora.

Bizoprolol sa nemá užívať počas gravidity, ak to nie je nevyhnutné. Ak je potrebná liečba bizoprololom, je potrebné monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo na plod je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu. Novorodenec sa musí starostlivo monitorovať. Symptómy hypoglykémie a bradykardia sa zvyčajne vyskytujú počas prvých 3 dní života.

Ramipril

Epidemiologický dôkaz vzhľadom na riziko teratogenicity po expozícii inhibítormi ACE počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, hoci malý nárast rizika nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby inhibítormi ACE/antagonistami AIIR nepovažuje vyslovene za esenciálne, má sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má známy bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba inhibítormi ACE/antagonistami AIIR sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia inhibítorom ACE /antagonistom receptoru angiotenzín II (AIIRA) počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión,

retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak sa vyskytne expozícia inhibítorom ACE od druhého trimestra, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Novorodenci, ktorých matky užívali inhibítory ACE, majú byť dôkladne sledovaní pre hypotenziu (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Užívanie Ralbioru počas dojčenia sa neodporúča.

Nie je známe, či bizoprolol prechádza do materského mlieka u ľudí. Počas podávania bizoprololu sa preto neodporúča dojčiť.

Pre nedostatok informácií o používaní ramiprilu počas dojčenia sa ramipril neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie známym bezpečnostným profilom počas dojčenia a to najmä v prípade dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o fertilitate pri použití Ralbioru.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ralbior nemá priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, u niektorých pacientov sa môže však vyskytnúť individuálna reakcia na nízky tlak krvi, najmä na začiatku liečby alebo ak sa prechádza z iných liekov na ramipril ako aj v súvislosti s alkoholom. V dôsledku toho môže byť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje znížená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce účinky bizoprololu zahŕňajú bolesť hlavy, závrat, zhoršenie zlyhávania srdca, hypotenziu, studené končatiny, nauzeu, vracanie, bolesť brucha, hnačku, obstipáciu, asténiu a únavu.

Súčasťou bezpečnostného profilu ramiprilu je pretrvávajúci suchý kašeľ a reakcie v súvislosti s hypotenziou. K závažným nežiaducim účinkom patrí angioedém, hyperkaliémia, porucha funkcie obličiek alebo pečene, pankreatitída, ťažké kožné reakcie a neutropénia/agranulocytóza.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nasledovné nežiaduce reakcie boli pozorované počas klinického skúšania a/alebo po uvedení lieku na trh v súvislosti s bizoprololom alebo ramiprilom podávaným samostatne a sú zoradené podľa klasifikácie MEDRA podľa telesných systémov a nižšie uvedenej frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Bizoprolol	Ramipril
Infekcie a nákazy	rinitída	zriedkavé	menej časté

MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
Poruchy krvi a lymfatického systému	eozinofília	-	menej časté
	agranulocytóza (pozri časť 4.4)	-	zriedkavé
	pancytopénia	-	neznáme
	leukopénia	-	zriedkavé
	neutropénia (pozri časť 4.4)	-	zriedkavé
	trombocytopénia (pozri časť 4.4)	-	zriedkavé
	hemolytická anémia u pacientov s vrodeným deficitom G-6PDH	-	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia (pozri časť 4.5)	-	neznáme
	hyperkaliémia, reverzibilná pri prerušení liečby	-	časté
	hyponatriémia	-	neznáme
	anorexia, znížený apetít	-	menej časté
Psychiatrické poruchy	zmena nálady	-	menej časté
	poruchy spánku	menej časté	menej časté
	depresia	menej časté	-
	nočné mory, halucinácie	zriedkavé	-
	zmätenosť	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté	časté
	závrat	časté	časté
	vertigo	-	menej časté
	dysgeúzia	-	menej časté
	parestézia	-	menej časté
	ospalosť	-	menej časté
	cerebrálna ischemia vrátane ischemickej cievnej príhody a tranzientného ischemického ataku	-	neznáme
	synkopa	zriedkavé	časté
Poruchy oka	poruchy zraku	-	menej časté
	znížený tok slz (na zváženie, ak pacient používa šošovky)	zriedkavé	-
	konjunktivitída	Veľmi zriedkavé	zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	-	zriedkavé
	poruchy sluchu	zriedkavé	zriedkavé
Poruchy srdca	palpitácie	-	menej časté

MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
	tachykardia	-	menej časté
	bradykardia	Veľmi časté	-
	zhoršenie zlyhávania srdca	časté	-
	poruchy AV vedenia	menej časté	-
	arytmia	-	menej časté
	angina pectoris	-	menej časté
	infarkt myokardu, pravdepodobne sekundárny v dôsledku výraznej hypotenzie u vysoko rizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	menej časté
Poruchy ciev	hypotenzia a účinky spojené s hypotenziou	časté	časté
	pocity chladu a necitlivosti v končatinách	časté	-
	ortostatická hypotenzia	menej časté	časté
	vaskulitída	-	zriedkavé
	začervenanie	-	menej časté
	raynaudov fenomén	-	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	-	časté
	dyspnoe	-	časté
	zhoršenie bronchospazmu vrátane astmy	menej časté	menej časté
	bronchitída	-	časté
	sinusitída	-	časté
	edém nosovej sliznice	-	menej časté
Poruchy gastro-intestinálneho traktu	bolesť brucha	časté	časté
	obstipácia	časté	menej časté
	hnačka	časté	časté
	nauzea	časté	časté
	vracanie	časté	časté
	dyspepsia	-	časté
	sucho v ústach	-	menej časté
	pankreatitída	-	Veľmi zriedkavé
	aftózna stomatitída	-	neznáme
	zápal jazyka	-	zriedkavé
	hepatitída cytolytická alebo cholestatická	zriedkavé	neznáme

MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšenie pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	-	menej časté
	cholestatická žltacka	-	zriedkavé
	hepatocelulárne poškodenie	-	zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	-	časté
	pruritus	-	menej časté
	angioedém tváre, končatín, pier, mukózných membrán, jazyka, hlasiviek a/alebo laryngu (pozri časť 4.4)	-	menej časté
	urtikária	-	zriedkavé
	reakcie fotosenzitivity	-	Veľmi zriedkavé
	hyperhidróza	-	menej časté
	reakcie z precitlivenosti (svrbenie, začervenanie, vyrážka)	zriedkavé	-
	zhoršenie psoriázy	-	neznáme
	erythema multiforme	-	neznáme
	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm	-	neznáme
	psoriáza, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém alebo enantém, alopecia	Veľmi zriedkavé	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče	menej časté	časté
	svalová slabosť	menej časté	-
	bolesť kĺbov	-	menej časté
	bolesť svalov	-	časté
Poruchy obličiek a močových ciest	renálna insuficiencia	-	menej časté
	akútne zlyhanie obličiek	-	menej časté
	zvýšený výdaj moču	-	menej časté
	zhoršenie existujúcej proteínúrie	-	menej časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	-	menej časté
	poruchy potencie	zriedkavé	-
	znížené libido	-	menej časté
	gynekomastia	-	neznáme
	asténia	časté	časté
	únava	časté	časté

MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť na hrudníku	-	časté
	periférny edém	-	menej časté
	horúčka	-	menej časté
Laboratórne vyšetrenia	zvýšená hladina močoviny v krvi	-	menej časté
	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	-	menej časté
	zvýšená hladina pečeňových enzýmov	zriedkavé	menej časté
	zvýšená hladina bilirubínu	-	menej časté
	zvýšená hladina triacylglycerolov	zriedkavé	-
	zníženie hemoglobínu a zníženie hematokritu (pozri časť 4.4)	-	zriedkavé
Poruchy imunitného systému	anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, zvýšenie antinukleárných protilátok	-	neznáme
Poruchy endokrinného systému	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	-	neznáme

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii informácie o predávkovaní Ralbiorom u ľudí.

BizoprololPríznaky

Všeobecne, najčastejšie príznaky, ktoré je možné očakávať pri predávkovaní betablokátorom, sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna srdcová insuficiencia a hypoglykémia. K dnešnému dňu bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania bizoprololom (maximálne 2000 mg) u pacientov s hypertenziou a/alebo koronárnou chorobou srdca s príznakmi bradykardie a/alebo hypotenzie, všetci pacienti sa zotavili. V senzitivite na jednorazovú vysokú dávku bizoprololu sú veľké individuálne odchýlky a pacienti so zlyhávaním srdca sú pravdepodobne veľmi citliví.

Liečba

V prípade predávkovania sa má liečba bizoprololom ukončiť a je potrebné poskytnúť podpornú a symptomatickú liečbu. Limitované údaje naznačujú, že bizoprolol je ťažko dialyzovateľný. Na

základe očakávaných farmakologických účinkov a odporúčaní pre betablokátory sa majú zväziť nasledovné všeobecné opatrenia, ak to vyžaduje klinickým stav.

Bradykardia:

Podajte intravenózne atropín. Ak sa nedostaví adekvátna odpoveď, môže byť opatrne podaný izoprenalín alebo iná látka s pozitívne chronotropickými vlastnosťami. Pri určitých situáciách môže byť potrebné transvenózne zaviesť kardiostimulátor.

Hypotenzia:

Intravenózne sa majú podať tekutiny a vazopresory. Môže byť užitočné intravenózne podanie glukagónu.

AV blok (II. alebo III. stupeň):

Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a liečení infúziou izoprenalínu alebo transvenózne zavedeným kardiostimulátorom.

Akútne zhoršenie zlyhávania srdca:

Podajte intravenózne diuretiká, inotropné látky, vazodilatátory.

Bronchospasmus:

Podajte bronchodilatačnú liečbu, ako napr. izoprenalín, beta-2-sympatomimetiká a/alebo aminofylín.

Hypoglykémia:

Podajte intravenóznou glukózu.

Ramipril

Príznaky

K príznakom spojeným s predávkovaním inhibítormi ACE môže patriť výrazná periférna vazodilatácia (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardia, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek.

Liečba

Pacient má byť dôkladne monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Navrhnuté opatrenia zahŕňujú primárnu detoxifikáciu (výplach žalúdka, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability, vrátane podania alfa-1 adrenergických agonistov alebo podania angiotenzínu II (angiotenzínamid). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa hemodialýzou z celkového obehu zle odstraňuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, iné kombinácie ATC kód C09BX05.

Mechanizmus účinku

Bizoprolol

Bizoprolol je účinný vysoko selektívny blokátor β_1 -adrenoreceptora bez sympatomimetickej aktivity a relevantnej stabilizácie membrán. Preukazuje iba nízku afinitu k β_2 -receptorom hladkej svaloviny priedušiek a ciev ako aj k β_2 -receptorom zapojených do regulácie metabolizmu. Z toho dôvodu sa pri

bizoprolol všeobecne neočakáva vplyv na rezistenciu dýchacích ciest a β_2 -receptormi sprostredkované metabolické účinky. Jeho senzitivita k β_1 -receptorom pôsobí nad rámec terapeutickú dávku.

Ramipril

Ramiprilát, účinný metabolit neaktívnej formy tzv. "prodrug" ramiprilu, inhibuje enzým dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonymá: enzým konvertujúci angiotenzín; kinináza II). V plazme a v tkanive tento enzým katalyzuje konverziu angiotenzínu I na aktívnu vazokonstrikčnú látku angiotenzín II a taktiež odbúravanie aktívneho vazodilatátora bradykinínu. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia odbúravania bradykinínu spôsobuje vazodilatáciu.

Nakoľko angiotenzín II stimuluje aj uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát spôsobuje zníženie sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu inhibítorom ACE bola nižšia u pacientov čiernej rasy (afro-karibská populácia) s hypertenziou (obvykle ide o populáciu s nízko-renínovou hypertenziou) ako u pacientov inej ako čiernej rasy.

Farmakodynamické účinky

Bizoprolol

Bizoprolol nemá signifikantné negatívne inotropné účinky.

Bizoprolol dosahuje svoj maximálny účinok 3-4 hodiny po podaní. Počas eliminácie z plazmy (10 – 12 hodín) umožňuje 24-hodinový účinok bizoprololu.

Maximálny účinok bizoprololu na zníženie tlaku krvi sa všeobecne dosahuje po 2 týždňoch.

Pri akútnom podaní pacientom s koronárnou chorobou srdca bez chronického zlyhávania srdca znižuje bizoprolol frekvenciu srdca a vývrhový objem a tým aj srdcový výdaj a spotrebu kyslíka. Pri chronickom podávaní sa pôvodne zvýšená periférna rezistencia znižuje. Pokles plazmatickej aktivity renínu je pravdepodobný mechanizmus účinku spôsobujúci antihypertenzívny efekt betablokátorov.

Bizoprolol znižuje sympato-adrenergnú odpoveď blokovaním srdcových beta-adrenergných receptorov. To má za následok pokles frekvencie srdca a kontrakility, vedúcu k zníženiu spotreby kyslíka myokardom, čo je želaný účinok v prípade angina pectoris spojenej s koronárnou chorobou srdca.

Ramipril

Antihypertenzné vlastnosti

Užívanie ramiprilu spôsobuje výrazné zníženie periférnej artériovej rezistencie. Veľké zmeny prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie obvykle nenastávajú. Podanie ramiprilu pacientom s hypertenziou vedie k zníženiu tlaku krvi vo vodorovnej polohe a v stojí bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie.

U väčšiny pacientov sa nástup antihypertenzného účinku jednorazovej dávky prejaví 1 až 2 hodiny po perorálnom podaní. Maximum účinku jednorazovej dávky sa obvykle dosiahne 3 až 6 hodín po perorálnom podaní. Antihypertenzný účinok jednorazovej dávky obvykle trvá 24 hodín.

Maximum antihypertenzného účinku pokračujúcej liečby ramiprilom sa vo všeobecnosti prejaví po 3 až 4 týždňoch. Preukázalo sa, že antihypertenzný účinok sa udržiava dlhodobou liečbou trvajúcou 2 roky.

Náhle ukončenie liečby ramiprilom nemá za následok rýchle a nadmerné zvýšenie krvného tlaku.

Zlyhávanie srdca

Okrem konvenčnej liečby diuretikami a voliteľnými srdcovými glykozidmi sa ramipril preukázal ako účinný u pacientov s funkčnými triedami II-IV New York Heart Association. Liek mal prospešné účinky na hemodynamiku srdca (znížený plniaci tlak ľavej a pravej komory, znížená celková periférna vaskulárna rezistencia, zvýšený srdcový výdaj a zlepšený srdcový index). Taktiež znižoval neuroendokrinnú aktiváciu.

Klinická bezpečnosť a účinnosť

Bizoprolol

Do klinického skúšania CIBIS II bolo zaradených 2647 pacientov. 83 % (n = 2202) bolo v štádiu NYHA III a 17 % (n = 445) v štádiu NYHA IV. Mali stabilné symptomatické systolické zlyhanie srdca (echokardiograficky stanovená ejekčná frakcia ≤ 35 %). Celková mortalita bola znížená zo 17,3 % na 11,8 % (relatívne zníženie 34 %). Bol sledovaný pokles náhlej smrti (3,6 % vs 6,3 %, relatívna redukcia 44 %) a znížený počet epizód zlyhania srdca, vyžadujúcich hospitalizáciu (12 % vs 17,6 %, relatívna redukcia 36 %). Nakoniec sa dokázalo významné zlepšenie funkčného stavu podľa klasifikácie NYHA. Počas iniciácie a titrácie bizoprololu boli sledované hospitalizácie pre bradykardiu (0,53%), hypotenziu 0,23 %) a akútnu dekompenzáciu (4,97 %), avšak neboli častejšie, než u skupiny s placebom (0 %, 0,3 %, a 6,74 %). Počet fatálnych a zneschopňujúcich cievnych mozgových príhod počas celého trvania štúdie klinického skúšania bol 20 v skupine s bizoprololom a 15 v skupine s placebom.

V klinickej štúdií klinickom skúšaní CIBIS III bolo vyšetrených 1010 pacientov vo veku 65 rokov s miernym až stredne závažným zlyhávaním srdca (CHF-chronické zlyhávanie srdca; NYHA II. a III.) a s ejekčnou frakciou ľavej komory 35 %, ktorí neboli predtým liečení s ACE inhibítormi, betablokátormi alebo blokátormi receptora angiotenzínu. Pacienti boli liečení kombináciou bizoprololu a enalaprilu počas obdobia od 6 do 24 mesiacov po úvodnej 6 mesačnej liečbe bizoprololom alebo enalaprilom.

Zaznamenal sa trend smerom k vyššiemu výskytu zhoršenia srdcového zlyhávania, keď bol bizoprolol podávaný ako úvodná 6- mesačná liečba. V analýze protokolu nebola dokázaná „non- inferiorita“ (menej cennosť) bizoprololu podávaného ako prvého oproti enalaprilu podávaného ako prvého, hoci obe stratégie na začatie liečby chronického zlyhávania srdca ukázali podobný výskyt primárneho kombinovaného cieľového ukazovateľa úmrtia a hospitalizácie na konci štúdie (32,4 % v skupine prvý bizoprolol vs. 33,1 % v skupine prvý enalapril, populácia *per protokol*). Štúdia ukázala, že bizoprolol môže byť tiež používaný u starších pacientov s miernym až stredne závažným chronickým zlyhávaním srdca.

Ramipril

Hypertenzia

Antihypertenzný účinok ramiprilu bol potvrdený v rozsiahlych neporovnávacích štúdiách vo všeobecnej praxi ako aj v prísnejšie kontrolovaných klinických skúšaní. Približne 85% pacientov s miernou až stredne ťažkou hypertenziou úspešne odpovedalo na liečbu ramiprilom v dávke 2.5 alebo 5 mg denne. Miera odpovede na monoterapiu ramiprilom je nižšia u pacientov so závažnou hypertenziou (približne 40%), hoci účinok na zníženie tlaku krvi môže byť zvýšený pridaním

diuretika. Kombinácia inhibítora ACE a tiazidu tiež znižuje riziko hypokaliémie vzniknutej diuretickou liečbou.

Pri podávaní pacientom s esenciálnou hypertenziou znížila jedna perorálna dávka ramiprilu 2.5 až 20 mg systolický a diastolický tlak krvi v priamej závislosti od dávky bez ovplyvnenia normálnej cirkadiánnej variability tlaku krvi alebo frekvencie srdca. Maximálny antihypertenzný účinok sa pozoroval po 4 až 8 hodinách a bol stále zjavný po 24 hodinách po podaní dávky.

Antihypertenzívna účinnosť ramiprilu sa udržiava u pacientov s diabetes mellitus a údaje naznačujú, že liek má priaznivý účinok na zníženie exkrécie albumínu močom u diabetických pacientov s nefropatiou.

Ramipril znižuje hypertrofiu ľavej komory.

Ramipril je všeobecne dobre znášaný s menej ako 5% pacientov prerušujúcich liečbu pre intoleranciu lieku.

Zlyhávanie srdca

Priaznivé účinky ramiprilu pri zlyhávaní srdca zhrňajú:

- Znížený afterload, ktorý zvyšuje vývrhový objem komory a zlepšuje ejekčnú frakciu
- Znížený preload, ktorý znižuje pulmonálnu a pľúcnu kongesciu a edém
- Zlepšenie pomeru prívodu a potreby kyslíka primárne znížením jeho potreby cestou zníženia afterloadu a preloadu
- Predchádzaním škodlivej remodelácie srdca pôsobením angiotenzínu II

U pacientov so stredným až závažným kongestívnym zlyhávaním srdca mala jedna perorálna dávka ramiprilu 5 mg až 10 mg priaznivý vplyv na zníženie preloadu a afterloadu so vzostupom indexu srdcového výdaja.

Ramipril sa preukázal ako prospešný u pacientov po prekonanom infarkte myokardu, pretože pomáha znížiť škodlivú remodeláciu, ktorá nastáva po infarkte. Štúdia AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) preukázala, že ramipril v dávke 5 mg alebo 10 mg denne signifikantne o 27% znížil riziko mortality zo všetkých príčin u pacientov s klinickými príznakmi zlyhávania srdca po akútnom infarkte myokardu. Priaznivý účinok ramiprilu bol zjavný v priebehu 30 dní liečby a javil sa najvyšší u pacientov so závažnejším komorovým poškodením po infarkte.

Kardiovaskulárna prevencia/Nefroprotektia

Uskutočnila sa preventívna placebom kontrolovaná štúdia (HOPE-study), kde sa pridával ramipril k štandardnej liečbe u viac ako 9 200 pacientov. Do štúdie boli zaradení pacienti so zvýšeným rizikom kardiovaskulárneho ochorenia buď po aterotrombotickom kardiovaskulárnom ochorení (koronárne ochorenie srdca v anamnéze, mozgová príhoda alebo periférne vaskulárne ochorenie) alebo s diabetes mellitus a aspoň ešte jedným prídavným rizikovým faktorom (preukázaná mikroalbuminúria, hypertenzia, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízka hladina vysokodenzného lipoproteínového cholesterolu alebo fajčenie cigariet).

Štúdia preukázala, že ramipril štatisticky významne znižuje výskyt infarktu myokardu, smrti z kardiovaskulárnej príčiny a mozgovej príhody, samotných a kombinovaných (primárne kombinované udalosti).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútnej poruchy funkcie obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich dôsledkov. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu, do ktorej bolo zaradených 244 pediatrických pacientov s hypertenziou (73% primárna hypertenzia) vo veku 6-16 rokov, dostávali pacienti buď nízku dávku, strednú dávku alebo vysokú dávku ramiprilu na dosiahnutie plazmatickej koncentrácie ramiprilátu zodpovedajúcej rozsahu dávok u dospelých 1,25 mg, 5 mg a 20 mg na základe telesnej hmotnosti. Na konci štvrtého týždňa bol ramipril pri najvyššej dávke neúčinný, pokiaľ ide o ukazovateľa zníženia systolického krvného tlaku, ale diastolický krvný tlak sa pri najvyššej dávke znížil. Stredné aj vysoké dávky ramiprilu ukázali signifikantné zníženie systolického aj diastolického krvného tlaku u detí s potvrdenou hypertenziou.

Tento účinok nebol pozorovaný v randomizovanej, dvojito zaslepenej, stiahnutej štúdiu s eskaláciou dávky v trvaní 4 týždňov s 218 pediatrickými pacientmi vo veku 6-16 rokov (75% primárna hypertenzia), kde sa u diastolického aj u systolického tlaku preukázala mierna odozva, ale nie štatisticky významný návrat na základnú hodnotu, vo všetkých skúšaných hladinách dávok [nízka dávka (0,625 mg – 2,5 mg), stredná dávka (2,5 mg – 10 mg) alebo vysoká dávka (5 mg – 20 mg)] ramiprilu v závislosti od telesnej hmotnosti. V skúmanej pediatrickej populácii ramipril nemal lineárnu odpoveď na dávku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bizoprolol

Absorpcia

Bizoprolol sa takmer kompletne (>90%) absorbuje v gastrointestinálnom trakte. Spolu s veľmi nízkym efektom prvého prechodu pečeňou (približne 10% - 15%) je zabezpečená jeho približne 85% - 90% dostupnosť po perorálnom užití. Jeho dostupnosť nie je ovplyvnená potravou. Vrcholové plazmatické koncentrácie nastávajú v priebehu 2-3 hodín. Avšak bolo hlásené, že miera/rozsah intestinálnej absorpcie bizoprololu výrazne závisí od pH a môže byť variabilná.

Po perorálnom podaní 10 mg bizoprolólium-fumarátu zdravým osobám nalačno boli stredné plazmatické koncentrácie (C_{max}) bizoprololu asi 31.86 ng/mL dosiahnuté v priebehu približne 2 hodín (T_{max}).

Distribúcia

Distribučný objem je 3,2 l/kg. Väzba bizoprololu na proteíny plazmy je okolo 30 %, s pomerom 1:1 medzi pečevným metabolizmom a obličkovou elimináciou.

Štúdie u zvierat naznačujú, že bizoprolol je rýchlo a široko distribuovaný, ale dochádza iba k malému prenosu placentou a liek prechádza hematoencefalickou bariérou iba v malom rozsahu v porovnaní s metoprololom a propranololom.

Biotransformácia

Bizoprolol je stredne rozpustný v tukoch. Je predmetom iba mierneho metabolizmu pečene. V metabolizme bizoprololu boli pozorované iba oxidatívne cesty, bez následnej konjugácie. Je metabolizovaný primárne pomocou CYP3A4 na inaktívne metabolity a tiež je metabolizovaný pomocou CYP2D6, čo sa nezdá byť klinicky významné. O-dealkylácia je nasledovaná oxidáciou na 3 metabolity karboxylovej kyseliny. Tieto 3 metabolity sú bez antagonistickej aktivity β -adrenoceptorov u človeka. Liek tiež nie je u človeka stereoselektívne metabolizovaný a nie je predmetom genetického oxidatívneho polymorfizmu debrisoquinného typu. Približne 50% dávky bizoprololu sa vylučuje obličkami v nemetabolizovanej forme a rovnaké množstvo sa metabolizuje v pečeni; navyše, keďže bizoprolol nie je liek s vysokým pečevným klírensom, vykazuje iba stredný pečevný klírens a teda aj malý efekt "prvého prechodu" pečevnou ($\leq 10\%$) po perorálnom podaní.

Eliminácia

Bizoprolol sa vylučuje z tela dvoma spôsobmi, 50 % sa metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, ktoré sa potom vylučujú obličkami. Zvyšných 50 % sa vylučuje obličkami v nemetabolizovanej forme. V stolici boli detegované menej než 2% dávky. Celkový klírens je približne 15 l/h. Počas eliminácie z plazmy (10 – 12 hodín) umožňuje 24-hodinový účinok po podaní dávky jedenkrát za deň. Počas eliminácie z plazmy je zvýšený na približne 18 hodín u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo na približne 13 hodín u pacientov s cirhózou pečene.

Linearita/nelinearita

Kinetika bizoprololu je lineárna a nezávislá od veku. Plazmatické koncentrácie sú proporcionálne podanej dávke v rozmedzí 5 až 20 mg.

Osobitné populácie

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Farmakokinetické parametre boli skúmané u 18 pacientov s poruchou funkcie pečene, vrátane cirhózy. Eliminačný polčas T_{1/2} po 7 dňoch liečby 10 mg bizoprololu denne bol 13.5 hodín a vrcholová koncentrácia v sére bola 62 g/l (u zdravých dobrovoľníkov 36 g/l), čo nevedlo ku klinicky významným zmenám farmakodynamických parametrov.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V 12 týždni boli kontrolovaní pacienti na dialýze užívajúci 2.5 mg alebo 5 mg bizoprololu denne kvôli hypertenzii. Farmakokinetické parametre boli porovnané s kontrolnou skupinou zdravých dobrovoľníkov. Eliminačný polčas T_{1/2} lieku bol signifikantne predĺžený v dňoch bez dialýzy v porovnaní so skupinou dobrovoľníkov. C_{max} u pacientov užívajúcich 2.5 mg dávku bizoprololu bol takmer rovnaký ako C_{max} u zdravých dobrovoľníkov užívajúcich 5 mg.

Perorálny klírens (CL/F) bizoprololu pozitívne koreluje s klírensom kreatinínu (CLcr), čo indikuje, že renálna funkcia je čiastočne zodpovedná za interindividuálnu variabilitu farmakokinetiky bizoprololu.

Starší pacienti

U starších osôb sa farmakokinetika bizoprololu nemení na klinicky relevantnú úroveň. Nie je potrebná úprava dávky vzhľadom na vek pacienta.

Pacienti so zlyhávaním srdca

U pacientov s chronickým zlyhávaním srdca (III. stupeň podľa NYHA) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi sú vyššie plazmatické hladiny bizoprololu a predĺžený polčas rozpadu. Maximálna plazmatická koncentrácia v ustálenom stave je 64 ± 21 ng/ml pri dennej dávke 10 mg a polčas rozpadu je 17 ± 5 hodín.

Ramipril

Absorpcia

Ramipril sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu: maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilu sa dosahuje v priebehu jednej hodiny. Z dôvodu urinárnej regenerácie je rozsah absorpcie najmenej 56 % a absorpcia nie je významne ovplyvnená prítomnosťou potravy v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu je po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosahuje 2-4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie ramiprilátu po užití obvyklých dávok ramiprilu raz denne sa dosahuje približne na štvrtý deň liečby.

Distribúcia

Väzbovosť ramiprilu na bielkoviny v sére je približne 73 % a v prípade ramiprilátu je to približne 56 %. Ramiprilát sa viaže na angiotenzín konvertujúci enzým s vysokou afinitou pri koncentráciách podobných enzýmu a pomaly dosahuje rovnováhu. Ramipril je rýchlo eliminovaný z krvi a distribuovaný do rôznych tkanív, pričom pečeň, obličky a pľúca vykazujú výraznejšie vyššie koncentrácie ramiprilu ako sú tie v krvi. Distribučný objem je približne 90 l, relatívny distribučný objem ramiprilátu je približne 500 l.

Biotransformácia

Ramipril sa takmer úplne metabolizuje na aktívny metabolit ramiprilát karboxylesterázami a na ester diketopiperazínu, kyselinu diketopiperazínovú a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu, ktoré sú všetky inaktívne.

Eliminácia

Po perorálnom podaní ramiprilu je približne 60% pôvodného lieku a jeho metabolitov eliminovaných močom a približne 40% sa eliminuje stolicou. Liek prítomný v stolici môže predstavovať exkréciu metabolitov a/alebo nestráveného lieku žľčovými cestami. Menej ako 20% podanej dávky je prítomnej v moči v podobe nezmeneného ramiprilu.

Metabolity sa primárne vylučujú obličkami.

Pokles plazmatickej koncentrácie ramiprilátu je trojfázový. Úvodný výrazný pokles, ktorý predstavuje distribúciu lieku, má polčas 2-4 hodiny. Pre svoju silnú väzbu na ACE a slabú disociáciu z enzýmu, preukazuje ramiprilát dve eliminačné fázy. Zjavná eliminačná fáza má polčas 9-18 hodín a terminálna eliminačná fáza má predĺžený polčas > 50 hodín. Polčas ramiprilátu, po podaní jednej 10 mg dávky ramiprilu zdravým dobrovoľníkom, bol odhadovaný medzi 1.1 až 4.5 hodiny počas úvodnej rýchlej distribučnej fázy a približne 110 hodín počas pomalej eliminačnej fázy.

Po viacnásobných dávkach ramiprilu podávaných raz za deň bol účinný polčas koncentrácie ramiprilátu 13-17 hodín po dávkach 5-10 mg a dlhší po nižších dávkach 1,25-2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so saturovateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát. Plazmatické koncentrácie ramiprilu a ramiprilátu v rovnovážnom stave pri obvyklej dávke ramiprilu podávanej raz za deň sa dosiahnu približne na druhý až štvrtý deň liečby. Neočakáva sa významná akumulácia ramiprilu pri opakovaných dávkach podávaných raz za deň u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Linearita/Nelinearita

Štúdie preukázali, že maximálna sérová koncentrácia ramiprilátu je priamo úmerná dávke. Rozsah absorpcie ramiprilu a jeho hydrolyzácie na ramiprilát sa javí byť podobný v rozmedzí dávky 5 to 50 mg, nakoľko maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu bola lineárne závislá od dávky ramiprilu v tomto rozmedzí. Menšia nelinearita vo vzťahu medzi dávkou a plazmatickou koncentraciou ramiprilu a ramiprilátu po dávkach 10 a 20 mg u zdravých dobrovoľníkov bola príliš malá na to, aby naznačovala klinický význam.

Osobitné populácie

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie pečene je metabolizovanie ramiprilu na ramiprilát oneskorené kvôli zníženej aktivite pečenej esterázy a plazmatická hladina ramiprilu u týchto pacientov je zvýšená. Maximálna koncentrácia ramiprilátu u týchto pacientov však nie je odlišná v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je renálna exkrécia ramiprilátu znížená a renálny klírens ramiprilátu odporúčene súvisí s klírensom kreatinínu. Toto má za následok zvýšenú plazmatickú koncentráciu ramiprilátu, ktorá klesá pomalšie ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávky na základe klírensu kreatinínu.

Laktácia

Jednorazová perorálna dávka ramiprilu vyvolala nezistiteľnú hladinu ramiprilu a jeho metabolitu v materskom mlieku. Avšak účinok viacnásobných dávok nie je známy.

Starší pacienti

Farmakokinetická štúdia jednej dávky u obmedzeného počtu starších pacientov naznačila, že vrchol hladiny a plocha pod krivkou (AUC) ramiprilátu sú vyššie u starších pacientov. Priemerná vrcholová koncentrácia a polčas ramiprilu v sére bol mierne vyšší u starších ako u mladších dobrovoľníkov. Taktiež, prítomnosť v moči sa nezdať odlišná od mladších dobrovoľníkov. Farmakokinetické údaje ramiprilu a ramiprilátu u geriatrických pacientov (65 – 76 rokov) boli teda podobné zodpovedajúcim údajom u mladších, zdravých osôb. Avšak boli hlásené vyššie cirkulujúce koncentrácie ramiprilátu u starších dobrovoľníkov (priemerný vek 77 rokov, rozsah 61 až 84 rokov), napriek zjavne normálnej funkcii obličiek pri porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi (rozsah veku 21 až 30 rokov).

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil ramiprilu sa skúmal u 30 pediatrických hypertenzných pacientov vo veku 2-16 rokov vážiacich ≥ 10 kg. Po dávkach od 0,05 až 0,2 mg/kg sa ramipril rýchlo a extenzívne metabolizoval na ramiprilát. Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu sa dosiahla v intervale 2-3 hodín. Klírens ramiprilátu značne koreloval s protokolom o telesnej hmotnosti ($p < 0,01$) ako aj s dávkou ($p < 0,001$). Klírens a distribučný objem narastal so stúpajúcim vekom detí vo všetkých

skúšaných hladinách dávok. Dávka 0,05 mg /kg u detí dosiahla hladinu expozície porovnateľnú s tou, ktorá sa dosiahla u dospelých liečených ramiprilom 5 mg. Dávka 0,2 mg/kg u detí mala za následok hladinu expozície vyššiu ako maximálna odporúčaná dávka 10 mg za deň u dospelých.

Pacienti so zlyhávaním srdca

Farmakokinetika ramiprilu sa skúmala u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (NYHA III-IV) po jednorazovej 5 mg dávke. Maximálna plazmatická hladina ramiprilu bola 57.0 ± 26.8 ng/ml po 1,4 hodiny; $t_{1/2}$ bol $2.4 \pm 1,2$ hodiny. Vrcholová hladina ramiprilátu bola 27.9 ± 24 ng/ml po 4,6 hodiny; $t_{1/2}$ pre aktívnu zložku bol $6 \pm 4,2$ hodiny. Celková prítomnosť ramiprilu a metabolitov v moči bola v priemere $39 \pm 17,5\%$ v rámci 96 hodín. Deväťdesiatpäť percentná inhibícia aktivity ACE bola pozorovaná u všetkých pacientov a 80% inhibícia trvala 24 hodín. Plazmatické hladiny lieku a aktívnych metabolitov boli vyššie a merateľné dlhšie, s výraznejšie pretrvávajúcou ACE inhibíciou, ako bolo hlásené u zdravých dobrovoľníkov. Tvorba aktívneho metabolitu ramiprilátu nebola znížená, ale bola oneskorená. Tieto výsledky naznačujú, že u týchto pacientov môže byť pri individuálnej titrácii vhodná nižšia dávka, s úvodnou nižšou dávkou (1.25-2.5 mg), a že dávky vyššie ako 5 mg sú málokedy nutné.

Etnický pôvod

Antihypertenzný účinok inhibítorov ACE je všeobecne nižší u pacientov s čiernou rasou ako v populácii s inou rasou (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bizoprolol

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách reprodukčnej toxicity nemal bizoprolol žiadny účinok na fertilitu alebo iný všeobecný výsledok reprodukcie.

Podobne ako ďalšie β -blokátory, bizoprolol pôsobí toxicky na matku (pokles príjmu potravy a pokles telesnej hmotnosti) a embryu/plodu (nárast incidencie resorpcie, zníženie pôrodnej hmotnosti novorodencov, retardovaný fyzický vývoj) vo vysokých dávkach bez teratogénneho účinku.

Ramipril

Na akútnu toxicitu u hlodavcov a psov sa perorálne podanie ramiprilu preukázalo ako nepostačujúce. Štúdie s chronickým perorálnym podávaním sa robili na potkanoch, psoch a opiciach. U troch druhov sa zistili zmeny hodnôt plazmatických elektrolytov a zmeny krvného obrazu. V dôsledku farmakodynamickej aktivity ramiprilu sa zaznamenalo výrazné rozšírenie juxtaglomerulárneho aparátu u psa a opice od denných dávok 250 mg/kg/deň. Potkany tolerovali denné dávky 2 mg/kg/deň, psy 2,5 mg/kg/deň a opice 8 mg/kg/deň bez škodlivých účinkov. U veľmi mladých potkanov, ktorým sa podávala jednorazová dávka ramiprilu, sa pozorovalo ireverzibilné poškodenie obličiek.

Toxikologické štúdie reprodukcie u potkana, kráľika a opice neodhalili žiadne teratogénne vlastnosti. Fertilita u potkanov nebola zhoršená ani u jedincov samčieho ani samičieho pohlavia.

Podanie ramiprilu potkanom samičieho pohlavia vo fetálnom období a počas laktácie spôsobilo nevratné poškodenie obličiek (dilatácia obličkovej panvičky) u mláďat pri denných dávkach 50 mg/kg telesnej hmotnosti alebo vyšších.

Extenzívne testovanie mutagenity s použitím niekoľkých testovacích systémov nepreukázalo, že by mal ramipril mutagénne alebo genotoxické vlastnosti.

Zhodnotenie enviromentálneho rizika

Ralbior obsahuje známe účinné látky, bizoprolol a ramipril.

Ralbior bude predpisovaný ako priama náhrada individuálnych dávok bizoprololu a ramiprilu, takže nedôjde k zvýšeniu enviromentálnej záťaže.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy
polyvinylakohol
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
stearylfumarát sodný
mikrokryštalická celulóza
hydrogenfosfát vápenatý, bezvodý
krosopovidón typu A
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Potlačový atrament AquaPolish P žltý:

hypromelóza (E 464)
hydroxypropylcelulóza (E463)
triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom
mastenec (E 553b)
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)

Obal kapsuly:

oxid titaničitý (E 171)
želatína
červený oxid železitý (E 172) v kapsulách 10mg/10mg, 10mg/5mg, 5mg/5mg, 5mg/2,5mg
žltý oxid železitý (E 172) v kapsulách 10mg/5mg, 5mg/5mg, 5mg/2,5mg, 2,5mg/2,5mg, 2,5mg/1,25mg
chinolínová žltá (E 104) v kapsulách 5mg/2,5mg, 2,5mg/2,5mg, 2,5mg/1,25mg

Potlačový atrament:

šelak (E 904)
oxid železitý čierny (E 172)
propylénglykol
koncentrovaný roztok amoniaku
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Ralbior 5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/1,25 mg: 24 mesiacov

Ralbior 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg: 30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Neuchovávajúte v chladničke ani mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z BOPA/ALU/PVC laminátu a hliníková fólia

Blistre a písomná informácia pre pacienta sú zabalené do papierovej škatule.

Veľkosť balenia: 10, 30, 60 alebo 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
D24PPT3 Dublin 24
Írsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Ralbior 2,5 mg/1,25 mg: 58/0003/23-S

Ralbior 2,5 mg/2,5 mg: 58/0004/23-S

Ralbior 5 mg/2,5 mg: 58/0005/23-S

Ralbior 5 mg/5 mg: 58/0006/23-S

Ralbior 10 mg/5 mg: 58/0007/23-S

Ralbior 10 mg/10 mg: 58/0008/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. apríla 2023

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024