

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ralbior 2,5 mg/1,25 mg tvrdé tobolky

Ralbior 2,5 mg/2,5 mg tvrdé tobolky

Ralbior 5 mg/2,5 mg tvrdé tobolky

Ralbior 5 mg/5 mg tvrdé tobolky

Ralbior 10 mg/5 mg tvrdé tobolky

Ralbior 10 mg/10 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ralbior 2,5 mg/1,25 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 1,25 mg bisoprolol-fumarátu.

Ralbior 2,5 mg/2,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 2,5 mg bisoprolol-fumarátu.

Ralbior 5 mg/2,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg ramiprilu a 2,5 mg bisoprolol-fumarátu.

Ralbior 5 mg/5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg ramiprilu a 5 mg bisoprolol-fumarátu.

Ralbior 10 mg/5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg ramiprilu a 5 mg bisoprolol-fumarátu.

Ralbior 10 mg/10 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg ramiprilu a 10 mg bisoprolol-fumarátu.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Ralbior 2,5 mg/1,25 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40,97 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Ralbior 2,5 mg/2,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40,97 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Ralbior 5 mg/2,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 81,94 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Ralbior 5 mg/5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 81,94 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Ralbior 10 mg/5 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 163,88 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Ralbior 10 mg/10 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 163,88 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Ralbior 2,5 mg/1,25 mg tvrdé tobolky
Tobolka má žluté víčko s černým potiskem „2,5 mg“ a bílé tělo s černým potiskem „1,25 mg“.
Tobolka má velikost 2 (rozměry 18,0 x 6,4 mm).
Obsah tobolky 2,5 mg/1,25 mg: bílý nebo téměř bílý prášek ramiprilu a jedna žlutá bikonvexní potahovaná kulatá tableta bisoprolol fumarátu

Ralbior 2,5 mg/2,5 mg tvrdé tobolky
Tobolka má žluté víčko s černým potiskem „2,5 mg“ a žluté tělo s černým potiskem „2,5 mg“.
Tobolka má velikost 2 (rozměry 18,0 x 6,4 mm).
Obsah tobolky 2,5 mg/2,5 mg: bílý nebo téměř bílý prášek ramiprilu a jedna žlutá bikonvexní potahovaná kulatá tableta bisoprolol fumarátu

Ralbior 5 mg/2,5 mg tvrdé tobolky
Tobolka má oranžové víčko s černým potiskem „5 mg“ a žluté tělo s černým potiskem „2,5 mg“.
Tobolka má velikost 2 (rozměry 18,0 x 6,4 mm).
Obsah tobolky 5 mg/2,5 mg: bílý nebo téměř bílý prášek ramiprilu a jedna žlutá bikonvexní potahovaná kulatá tableta bisoprolol fumarátu

Ralbior 5 mg/5 mg tvrdé tobolky
Tobolka má oranžové víčko s černým potiskem „5 mg“ a oranžové tělo s černým potiskem „5 mg“.
Tobolka má velikost 0 (rozměry 21,7 x 7,6 mm).
Obsah tobolky 5 mg/5 mg: bílý nebo téměř bílý prášek ramiprilu a jedna žlutá bikonvexní potahovaná kulatá tableta bisoprolol fumarátu

Ralbior 10 mg/5 mg tvrdé tobolky
Tobolka má červeno-hnědé víčko s černým potiskem „10 mg“ a oranžové tělo s černým potiskem „5 mg“.
Tobolka má velikost 0 (rozměry 21,7 x 7,6 mm).
Obsah tobolky 10 mg/5 mg: bílý nebo téměř bílý prášek ramiprilu a jedna žlutá bikonvexní potahovaná kulatá tableta bisoprolol fumarátu

Ralbior 10 mg/10 mg tvrdé tobolky
Tobolka má červeno-hnědé víčko s černým potiskem „10 mg“ a červeno-hnědé tělo s černým potiskem „10 mg“.

Tobolka má velikost 0 (rozměry 21,7 x 7,6 mm).

Obsah tobolky 10 mg/10 mg: bílý nebo téměř bílý prášek ramiprilu a dvě žluté bikonvexní potahované kulaté tablety bisoprolol fumarátu

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Síly: 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 indikován jako substituční léčba hypertenze, hypertenze se současným chronickým koronárním syndromem:

- u pacienta s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (anamnéza ischemické choroby srdeční nebo cévní mozkové příhody nebo onemocnění periferních cév) nebo

- diabetes s alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem a/nebo chronické srdeční selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory (sekundární prevence po akutním infarktu myokardu: snížení úmrtnosti na akutní fázi infarktu myokardu u pacientů s klinickými známkami srdečního selhání při zahájení léčby > 48 hodin po akutním infarktu myokardu).

U dospělých pacientů, kterým je současně podáván ramipril a bisoprolol ve stejné dávce.

Síla: 2,5 mg + 1,25 mg

Ralbior je indikován jako substituční léčba chronického koronárního syndromu (u pacientů s infarktem myokardu a/nebo revaskularizací v anamnéze) a/nebo chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných ramiprilem a bisoprololem podávanými současně ve stejné dávce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklé dávkování je jedna tobolka denně.

Pacienti mají být stabilizováni ramiprilem a bisoprololem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů.

Fixní kombinace není vhodná pro zahájení léčby.

Pokud je nutná změna dávkování, je třeba provést titraci jednotlivých složek.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)

Pro zjištění optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba dávku pacientům individuálně upravit samostatnou titrací dávky ramiprilu a bisoprololu.

Denní dávka ramiprilu pacientů s poruchou funkce ledvin má vycházet z clearance kreatininu, jak je uvedeno níže:

Clearance kreatininu (ml/min)	Doporučená denní dávka
$Cl_{CR} \geq 60$	Počáteční dávku (2,5 mg/den) není nutné upravovat, maximální denní dávka ramiprilu je 10 mg.
$Cl_{CR} 30-60$	Počáteční dávku (2,5 mg/den) není nutné upravovat, maximální denní dávka ramiprilu je 5 mg.
$Cl_{CR} 10-30$	Není vhodné. Doporučuje se individuální titrace dávky s jednotlivými složkami

Porucha funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater musí být léčba ramiprilem/bisoprololem zahájena pouze pod přísným lékařským dohledem a maximální denní dávka je 2,5 mg ramiprilu. Ramipril/bisoprolol se doporučuje pouze pacientům, kteří byli během titrace dávky ramiprilu převedeni na 2,5 mg ramiprilu jako optimální udržovací dávku.

Starší pacienti

Počáteční dávky ramiprilu mají být nižší a následná titrace dávky má být postupnější z důvodu většího rizika nežádoucích účinků, zejména u velmi starých a slabých pacientů.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ralbior u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití u dětí a dospívajících se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Ralbior se užívá v jedné dávce jednou denně ráno před jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jakýkoli jiný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)
- Akutní srdeční selhání nebo během epizod dekompenzace srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní léčbu
- Kardiogenní šok
- Druhý nebo třetí stupeň AV bloku (bez kardiostimulátoru)
- Sick sinus syndrom
- Sinoatriální blok
- Symptomatická bradykardie
- Symptomatická hypotenze
- Závažné bronchiální astma nebo závažná chronická obstrukční plicní choroba
- Závažné formy periferního onemocnění tepen nebo Raynaudova syndromu
- Nekontrolovaný feochromocytom (viz bod 4.4)
- Metabolická acidóza
- Anamnéza angioedému související s předchozí léčbou ACE inhibitorem (viz bod 4.4)
- Dědičný nebo idiopatický angioedém

- Druhý nebo třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Současné užívání přípravku Ralbior s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73m²) (viz body 4.4, 4.5 a 5.1)
- Současné použití se sakubitrilem/valsartanem (viz body 4.4 a 4.5)
- Mimosložková léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5)
- Významná oboustranná stenóza renální tepny nebo stenóza tepny vedoucí k jedné funkční ledvině (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všechna varování a bezpečnostní opatření týkající se jednotlivých složek se vztahují na přípravek Ralbior.

Zvláštní populace

Těhotenství

- Léčba ACE inhibitory, jako je ramipril, nebo antagonisty receptoru pro angiotenzin II (AIIRA) nemá být zahajována v průběhu těhotenství. Není-li pokračující léčba ACE inhibitory považována za nezbytnou, musí být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Po zjištění těhotenství musí být léčba ACE inhibitory / AIIRA ihned ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní terapie (viz body 4.3 a 4.6).

Pacienti s mimořádným rizikem hypotenze

- *Pacienti s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem*

U pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin v důsledku inhibice ACE, především pokud jsou inhibitor ACE nebo diuretikum jako doprovodná léčba podávány poprvé, nebo při prvním zvýšení dávky.

Předpokládat významnou aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a počítat s lékařským dohledem včetně sledování krevního tlaku je nutné například u těchto pacientů:

- pacienti se závažnou hypertenzí,
- pacienti s dekompenzovaným městnavým srdečním selháním,
- pacienti s hemodynamicky relevantní přítokovou nebo odtokovou překážkou v levé komoře (např. stenóza aortální nebo mitrální chlopně),
- pacienti s unilaterální renální arteriální stenózou, přičemž druhá ledvina je funkční,
- pacienti, kteří mají, nebo u nichž může vzniknout nedostatek tekutin a solí (včetně pacientů užívajících diuretika),
- pacienti s cirhózou jater a/nebo s ascitem,
- pacienti podstupující velký chirurgický zákrok nebo během anestézie látkami, které navozují hypotenzi.

Všeobecně se doporučuje před zahájením léčby upravit dehydrataci, hypovolémii nebo depleci solí (u pacientů se srdečním selháním se však úprava musí důkladně uvážit s ohledem na riziko objemového přetížení).

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin), diabetickou nefropatií. Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

- *Přechodné nebo trvalé srdeční selhání po infarktu myokardu*
- *Pacienti ohrožení při akutní hypotenzi srdeční nebo mozkovou ischemií*

Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

- *Starší pacienti*

Viz bod 4.2.

Sledování renálních funkcí

Před zahájením léčby a po dobu léčby, především v počátečních týdnech, musí být sledovány funkce ledvin a popřípadě upraveno dávkování. Zvláště důkladné sledování je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Riziko zhoršení funkce ledvin existuje hlavně u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo po transplantaci ledviny.

Angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory, včetně ramiprilu, byl hlášen výskyt angioedému (viz bod 4.8). Současné použití ACE inhibitorů se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno, protože to zvyšuje riziko angioedému. Sakubitril/valsartan se nesmí nasadit, dokud od poslední dávky ramiprilu neuplyne 36 hodin. Léčba ramiprilem se nesmí zahajovat, dokud od poslední dávky sakubitrilu/valsartanu neuplyne 36 hodin (viz body 4.3 a 4.5).

Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otoku dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní) (viz bod 4.5). Při nasazení racecadotrilu, inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu u pacienta, který již užívá inhibitor ACE, je třeba postupovat opatrně.

U pacientů léčených ACE inhibitory, včetně ramiprilu, byl hlášen výskyt intestinálního angioedému (viz bod 4.8). Tito pacienti měli bolesti břicha (s nauzeou nebo se zvracením nebo bez těchto příznaků). V případě angioedému musí být léčba ramiprilem ukončena.

Musí být ihned zahájena neodkladná lékařská pomoc. Pacient musí zůstat na pozorování nejméně 12 až 24 hodin a může být propuštěn až po úplném vymizení příznaků.

Anafylaktické reakce během desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na jed hmyzu a další alergeny se v důsledku ACE inhibice zvyšuje. Před desenzibilizací je potřeba zvážit dočasné pozastavení léčby ramiprilem.

Sledování elektrolytů: hyperkalemie

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byla pozorována hyperkalemie. Inhibitory ACE mohou způsobit hyperkalémii, protože inhibují uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není tento účinek obvykle významný. Nicméně u pacientů s poruchou funkce ledvin, věkem (>70 let), nekontrolovaným diabetem mellitem, stavy jako dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza a/nebo u pacientů užívajících doplňky draslíku (včetně náhražek soli), draslík šetřící diuretika, trimethoprim nebo ko-trimoxazol známý také jako trimethoprim/sulfamethoxazol a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu může dojít k hyperkalémii. Diuretika šetřící draslík a blokátory angiotenzinových receptorů mají být u pacientů užívajících inhibitory ACE používány s opatrností a mají být monitorovány sérový draslík a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Sledování elektrolytů: hyponatremie

U některých pacientů léčených ramiprilem byl pozorován syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a následná hyponatremie. U starších pacientů a pacientů, u nichž existuje riziko rozvoje hyponatremie, se doporučuje pravidelné sledování hladiny sodíku v séru.

Neutropenie/agranulocytóza

Vzácně se vyskytla neutropenie/agranulocytóza stejně jako trombocytopenie a anemie a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit případnou leukopenii. Častější kontroly jsou doporučeny v počátečních fázích léčby a u pacientů s poruchami funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně poruchy kolagenu (např. lupus erytematodes nebo sklerodermie) a u pacientů léčených jinými léčivými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz bod 4.8).

Etnické rozdíly

ACE inhibitory způsobují vyšší výskyt angioedému u černošské populace v porovnání s ostatními. Podobně jako další ACE inhibitory může být ramipril méně účinný při snižování krevního tlaku u černošské populace, pravděpodobně kvůli vyšší prevalenci hypertenze s nízkou hladinou reninu v černošské populaci s hypertenzí.

Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl hlášen kašel. Obvykle se jedná o neproduktivní, přetrvávající kašel, který vymizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnózy kašle.

Kombinace s kalciovými antagonisty, antiarytmiky I. třídy a centrálně působícími antihypertenzivy

Kombinace bisoprololu s antagonisty kalcia typu verapamilu nebo diltiazemu, s antiarytmiky I. třídy a s centrálně působícími antihypertenzivy se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

Ukončení léčby

Náhlému ukončení léčby beta-blokátorem je třeba se vyhnout, zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, protože to může vést k přechodnému zhoršení srdečního onemocnění. Dávkování má být snižováno postupně pomocí jednotlivých složek, nejlépe po dobu dvou týdnů, a současně má být v případě potřeby zahájena substituční léčba.

Bradykardie

Pokud během léčby klesne klidová srdeční frekvence pod 50–55 tepů za minutu a u pacienta se objeví příznaky související s bradykardií, je třeba snížit dávku přípravku Ralbior pomocí jednotlivých složek s odpovídající dávkou bisoprololu.

AV blok prvního stupně

Vzhledem k jejich negativnímu dromotropnímu účinku mají být beta-blokátory u pacientů s AV blokádou prvního stupně podávány s opatrností.

Prinzmetalova angina

Beta-blokátory mohou u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris zvyšovat počet a trvání epizod anginy pectoris. Použití selektivních blokátorů beta-1 adrenergických receptorů je možné v mírných případech a pouze v kombinaci s vazodilatancií.

Bronchospasmus (bronchiální astma, obstrukční plicní choroby)

U bronchiálního astmatu nebo jiných chronických obstrukčních plicních onemocnění, která mohou vyvolat příznaky, má být současně podávána bronchodilatační léčba. Při použití beta-blokátorů u pacientů s astmatem může občas dojít ke zvýšení rezistence dýchacích cest, a proto může být nutné zvýšit dávku beta-2 stimulátorů.

Pacienti s diabetem

U pacientů s diabetem mellitem s velkými výkyvy glykémie se doporučuje opatrnost při použití přípravku Ralbior. Beta-blokátory mohou maskovat příznaky hypoglykémie.

Přísný půst

Opatrnost se doporučuje u pacientů, kteří mají přísný půst.

Onemocnění periferních tepen

U beta-blokátorů může dojít ke zhoršení příznaků, zejména při zahájení léčby.

Anestezie

U pacientů podstupujících celkovou anestezii snižuje beta-blokáda výskyt arytmií a ischemie myokardu během indukce a intubace a v pooperačním období. V současné době se doporučuje pokračovat v udržovací beta-blokádě i v perioperačním období. Anesteziolog si musí být vědom beta-blokády kvůli možnosti interakcí s jinými léky, které mohou vést k bradyarytmiím, útlumu reflexní tachykardie a snížení reflexní schopnosti kompenzovat krevní ztrátu. Pokud se považuje za nezbytné vysadit před operací léčbu beta-blokátory, má se to provést postupně a dokončit přibližně 48 hodin před anestezii.

U pacientů podstupujících velký chirurgický zákrok nebo během anestezie s látkami, které vyvolávají hypotenzi, může ramipril sekundárně blokovat tvorbu angiotenzinu II v důsledku kompenzačního uvolňování reninu. Léčba má být přerušena jeden den před operací. Pokud dojde k hypotenzii, která je považována za důsledek tohoto mechanismu, lze ji korigovat objemovou expanzí.

Psoriáza

Pacientům s psoriázou nebo s psoriázou v anamnéze mají být beta-blokátory podávány pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik.

Feochromocytom

U pacientů se známým nebo podezřelým feochromocytomem má být bisoprolol vždy podáván v kombinaci s blokátorem alfa-receptorů.

Tyreotoxikóza

Při léčbě bisoprololem mohou být příznaky tyreotoxikózy maskovány.

Srdeční selhání

S léčbou srdečního selhání bisoprololem u pacientů s následujícími onemocněními a stavy nejsou žádné terapeutické zkušenosti:

- inzulin dependentní diabetes mellitus (typ I),
- závažná porucha funkce ledvin,
- závažná porucha funkce jater,
- restriktivní kardiomyopatie,
- městnavé srdeční selhání,
- hemodynamicky významné organické onemocnění chlopní,
- infarkt myokardu během posledních 3 měsíců.

Laktóza

Ralbior obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Ralbior obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů angiotenzinu II nebo aliskirenu je ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS spojena s vyšší četností nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Sakubitril/valsartan

Současné použití ACE inhibitorů se sakubitriem/valsartanem je kontraindikováno v důsledku zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.5). Léčba ramipilem nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Sakubitril/valsartan nesmí být podán do 36 hodin po poslední dávce ramiprilu.

Mimotělní terapie

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako např. dialýza nebo hemofiltrace při použití některých vysoce propustných dialyzačních membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteinů s nízkou denzitou s dextran-sulfátem z důvodu zvýšeného rizika závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je taková léčba nutná, je nutné uvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo léčivého přípravku z jiné skupiny antihypertenziv. Kalium šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo náhražky soli obsahující draslík. Ačkoli sérový draslík obvykle zůstává v normě, u některých pacientů léčených ramipilem se může objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Opatrnosti je třeba také při současném podávání ramiprilu s jinými přípravky, které zvyšují sérový draslík, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfametoxazol), protože je známo, že trimethoprim působí jako draslík šetřící diuretikum podobně jako amilorid. Proto se kombinace ramiprilu s výše uvedenými léky nedoporučuje. Pokud je jejich souběžné užívání indikováno, mají být používány s opatrností a za častého monitorování hladiny draslíku v séru.

Cyklosporin

Při současném užívání inhibitorů ACE s cyklosporinem může dojít k hyperkalemii. Je doporučeno pravidelné monitorování sérové hladiny draslíku.

Heparin

Při současném užívání inhibitorů ACE s heparinem může dojít k hyperkalémii. Je doporučeno pravidelné monitorování sérové hladiny draslíku.

Antihypertenziva (např. diuretika) a další látky, které mohou snižovat krevní tlak (např. nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní požití alkoholu, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin).

Lze očekávat zvýšení rizika hypotenze.

Alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další látky, které mohou měnit počet krvinek

Zvýšená pravděpodobnost hematologických reakcí.

Soli lithia

Vylučování lithia může být inhibitory ACE sníženo, a proto může být toxicita lithia zvýšena. Hladina lithia musí být monitorována.

Antidiabetika včetně inzulínu

Současné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik může způsobit zvýšený účinek na snížení hladiny glukózy v krvi s rizikem hypoglykémie. Zdá se, že k tomuto jevu docházelo častěji během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Současné podávání bisoprololu s inzulínem a perorálními antidiabetiky může zvýšit účinek na snížení hladiny cukru v krvi. Blokádá beta-adrenoreceptorů může maskovat příznaky hypoglykémie. Doporučuje se monitorování glykémie.

Nesteroidní protizánětlivé léky a kyselina acetylsalicylová

Podávání přípravku Ralbior současně s nesteroidními protizánětlivými léky (tj. kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkovacích režimech, inhibitory COX-2 a neselektivními NSAID) může oslabit antihypertenzní účinek bisoprololu a ramiprilu. Dále, současné podání inhibitorů ACE a nesteroidních antirevmatik může vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi. Kombinace má být podávána s opatrností, zejména u starších osob. Pacienti mají být dostatečně hydratováni a po zahájení souběžné léčby a poté je třeba pravidelně sledovat funkci ledvin.

Racecadotril: mTOR inhibitory

Současné užívání inhibitorů ACE s racecadotrilem, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika

Současné užívání inhibitorů ACE s některými anestetickými přípravky, tricyklickými antidepresivy a antipsychotiky může vést k dalšímu snížení krevního tlaku. Současné užívání bisoprololu s anestetiky může vést ke snížení reflexní tachykardie a zvýšení rizika hypotenze.

Sympatomimetika

Beta-sympatomimetika (např. isoprenalin, dobutamin): kombinace s bisoprololem může snížit účinky obou látek.

Sympatomimetika, která aktivují beta- i alfa-adrenoceptory (např. norepinefrin, epinefrin): kombinace s bisoprololem může demaskovat vazokonstrikční účinky těchto látek zprostředkované alfa-adrenoceptory, což vede ke zvýšení krevního tlaku a zhoršení intermitentní klaudikace. Tyto interakce se považují za pravděpodobnější u neselektivních beta-blokátorů. Sympatomimetika mohou snižovat antihipertenzní účinky inhibitorů ACE.

Centrálně působící antihypertenziva, jako je klonidin a další (např. methyldopa, moxonidin, rilmenidin)

Současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání snížením centrálního tonusu sympatiku (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vazodilatace). Náhlé ukončení léčby, zejména před vysazením beta-blokátoru, může zvýšit riziko rebound hypertenze.

Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon)

Účinek na dobu atrio-ventrikulárního převodu může být zesílen a negativní inotropní účinek zvýšen.

Kalcioví antagonisté typu verapamilu a v menší míře diltiazemu

Negativní vliv na kontraktilitu a atrio-ventrikulární vedení. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených beta-blokátory může vést k hluboké hypotenzii a atrio-ventrikulárnímu bloku.

Kalcioví antagonisté typu dihydropyrimidinu, jako je felodipin a amlodipin

Současné užívání může zvýšit riziko hypotenze a nelze vyloučit zvýšení rizika dalšího zhoršení funkce komorové pumpy u pacientů se srdečním selháním.

Antiarytmika třídy III (např. amiodaron)

Účinek na dobu atrio-ventrikulárního vedení může být potencován.

Parasympatomimetika

Současné užívání může zvýšit dobu atrio-ventrikulárního vedení a riziko bradykardie.

Lokálně působící beta-blokátory (např. oční kapky pro léčbu glaukomu)

Současné užívání může zvýšit systémové účinky bisoprololu.

Digitalisové glykosidy

Snížení srdeční frekvence, prodloužení doby atrio-ventrikulárního převodu.

Meflochin

Zvýšené riziko bradykardie.

Inhibitory monoaminoxidázy (kromě MAO-B inhibitorů)

Zvýšený hypotenzní účinek beta-blokátorů, ale také riziko hypertenzní krize.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Na základě existujících údajů o monokomponentních přípravcích se přípravek Ralbior nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Bisoprolol

Bisoprolol má farmakologické účinky, které mohou mít škodlivé účinky na těhotenství a/nebo plod/novorozence (snížení placentární perfúze spojené s retardací růstu, intrauterinním úmrtím, potratem nebo předčasným porodem a u plodu a novorozence se mohou objevit nežádoucí účinky (např. hypoglykémie a bradykardie). Pokud je léčba blokátory beta-adrenoceptorů nezbytná, jsou vhodnější beta-1-selektivní blokátory adrenoceptorů.

Bisoprolol se nemá používat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. Pokud je léčba bisoprololem považována za nezbytnou, je třeba sledovat uteroplacentární průtok krve a růst plodu. V případě škodlivých účinků na těhotenství nebo plod je třeba zvážit alternativní léčbu. Novorozence je nutné pečlivě monitorovat.

Príznaky hypoglykémie a bradykardie lze obecně očekávat během prvních 3 dnů.

Ramipril

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné, ale malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Není-li pokračující léčba ACE inhibitory považována za nezbytnou, musí být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Po zjištění těhotenství musí být léčba ACE inhibitory ihned ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní terapie. Expozice ACE inhibitoru v době druhého a třetího trimestru způsobuje u lidí fetotoxicitu (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, retardovaná osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Pokud k expozici ACE inhibitorům došlo od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření renální funkce a lebky. Novorozenci, jejichž matky užívaly inhibitory ACE, musí být důkladně sledováni, jestli se u nich nevyskytuje hypotenze, oligurie a hyperkalemie (viz také body 4.3 a 4.4).

Kojení

Přípravek Ralbio není doporučen během kojení.

Není známo, zda se bisoprolol vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení se proto během podávání bisoprololu nedoporučuje.

Protože nejsou k dispozici žádné informace o užívání ramiprilu během kojení, ramipril se nedoporučuje a upřednostňuje se alternativní léčba s lépe stanoveným bezpečnostním profilem během kojení, zejména při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o plodnosti při použití přípravku Ralbior.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ralbior nemá přímý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale u některých pacientů se mohou objevit individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby nebo při změně léčby a také ve spojení s alkoholem. V důsledku toho může být narušena schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nežádoucí účinky bisoprololu patří bolest hlavy, závratě, zhoršení srdečního selhání, hypotenze, chladné končetiny, nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem, zácpa, astenie a únava. Bezpečnostní profil ramiprilu zahrnuje přetrvávající suchý kašel a reakce způsobené hypotenzí. Mezi závažné nežádoucí účinky patří angioedém, hyperkalémie, porucha funkce ledvin nebo jater, pankreatitida, závažné kožní reakce a neutropenie/agranulocytóza.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během klinických studií a/nebo po uvedení na trh při samostatném podávání bisoprololu nebo ramiprilu a byly zařazeny podle klasifikace MedDRA podle tělesných systémů a podle následující frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$), velmi vzácné ($<1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Bisoprolol	Ramipril
Třída orgánových systémů			
Infekce a infestace	Rinitida	Vzácné	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Eozinofilie	-	Méně časté
	Agranulocytóza (viz bod 4.4)	-	Vzácné
	Pancytopenie	-	Není známo
	Leukopenie	-	Vzácné

MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
	Neutropenie (viz bod 4.4)	-	Vzácné
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	-	Vzácné
	Hemolytická anemie u pacientů s vrozeným nedostatkem G-6PDH	-	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie (viz bod 4.4)	-	Není známo
	Hyperkalemie, reverzibilní po vysazení	-	Časté
	Hyponatrémie	-	Není známo
	Anorexie, snížená chuť k jídlu	-	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Změny nálady	-	Méně časté
	Porucha spánku	Méně časté	Méně časté
	Deprese	Méně časté	-
	Noční můry, halucinace	Vzácné	-
	Zmatenost	-	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté	Časté
	Závratě	Časté	Časté
	Vertigo	-	Méně časté
	Dysgeusie	-	Méně časté
	Parestézie	-	Méně časté
	Somnolence	-	Méně časté
	Mozková ischemie včetně ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky	-	Není známo
	Synkopa	Vzácné	Časté
Poruchy oka	Porucha zraku	-	Méně časté
	Snížená tvorba slz (je třeba zvážit u pacientů používajících kontaktní čočky)	Vzácné	-
	Konjunktivitida	Velmi vzácné	Vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	-	Vzácné
	Poruchy sluchu	Vzácné	Vzácné
Srdeční poruchy	Palpitace	-	Méně časté

MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
	Tachykardie	-	Méně časté
	Bradykardie	Velmi časté	-
	Zhoršení srdečního selhání	Časté	-
	Poruchy AV převodu	Méně časté	-
	Arytmie	-	Méně časté
	Angina pectoris	-	Méně časté
	Infarkt myokardu pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4).	-	Méně časté
Cévní poruchy	Hypotenze a účinky související s hypotenzí	Časté	Časté
	Pocit chladu nebo necitlivosti končetin	Časté	-
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	Časté
	Vaskulitida	-	Vzácné
	Zrudnutí	-	Méně časté
	Raynaudův syndrom	-	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	-	Časté
	Dušnost	-	Časté
	Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu	Méně časté	Méně časté
	Bronchitida	-	Časté
	Sinusitida	-	Časté
	Ucpaný nos	-	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Časté	Časté
	Zácpa	Časté	Méně časté
	Průjem	Časté	Časté
	Nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	Časté	Časté
	Dyspepsie	-	Časté
	Sucho v ústech	-	Méně časté

MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
	Pankreatitida	-	Velmi vzácné
	Aftózní stomatitida	-	Není známo
	Glositida	-	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida buď cytolytická nebo cholestatická	Vzácné	Není známo
	Zvýšení hladiny jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu	-	Méně časté
	Cholestatická žloutenka	-	Vzácné
	Hepatoceulární poškození	-	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	-	Časté
	Pruritus	-	Méně časté
	Angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glotis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4).	-	Méně časté
	Urtikárie	-	Vzácné
	Fotosenzitivní reakce	-	Velmi vzácné
	Hyperhidróza	-	Méně časté
	Hypersenzitivní reakce (svědění, návaly, vyrážka)	Vzácné	-
	Zhoršení lupénky	-	Není známo
	Erythema multiforme	-	Není známo
	Toxická epidermální nekrolýza Stevensův-Johnsonův syndrom	-	Není známo
Psoriáza, pemfigoid nebo lichenoidní exantém nebo enantém, alopecie	Velmi vzácné	Není známo	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Méně časté	Časté
	Svalová slabost	Méně časté	-
	Artralgie	-	Méně časté
	Myalgie	-	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Renální insuficience	-	Méně časté
	Akutní renální selhání	-	Méně časté

MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
	Zvýšený výdej moči	-	Méně časté
	Zhoršení stávající proteinurie	-	Méně časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	-	Méně časté
	Poruchy potence	Vzácné	-
	Snížení libida	-	Méně časté
	Gynekomastie	-	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté	Časté
	Únava	Časté	Časté
	Bolest na hrudi	-	Časté
	Periferní edém	-	Méně časté
	Horečka	-	Méně časté
Vyšetření	Zvýšená hladina močoviny v krvi	-	Méně časté
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	-	Méně časté
	Zvýšení jaterních enzymů	Vzácné	Méně časté
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	-	Méně časté
	Zvýšení hladin triglyceridů	Vzácné	-
	Snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu (viz bod 4.4).	-	Vzácné
Poruchy imunitního systému	Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšené antinukleární protilátky	-	Není známo
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-	Není známo

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné informace o předávkování přípravkem Ralbior u lidí.

Bisoprolol

Příznaky

Obecně jsou nejčastějšími příznaky předávkování beta-blokátorem bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, akutní kardiální insuficience a hypoglykémie. Dosud bylo hlášeno několik případů předávkování (maximálně: 2 000 mg) bisoprololem u pacientů s hypertenzí a/nebo ischemickou chorobou srdeční, u nichž se projevila bradykardie a/nebo hypotenze; všichni pacienti se uzdravili. V citlivosti na jednu vysokou dávku bisoprololu existují velké interindividuální rozdíly a pacienti se srdečním selháním jsou pravděpodobně velmi citliví.

Léčba

Pokud dojde k předávkování, léčba bisoprololem má být ukončena a má být poskytnuta podpůrná a symptomatická léčba. Omezené údaje naznačují, že bisoprolol je obtížně dialyzovatelný. Na základě očekávaných farmakologických účinků a doporučení pro jiné beta-blokátory má být v klinicky odůvodněných případech zvažena následující obecná opatření.

Bradykardie: Podávejte intravenózně atropin. Pokud je odpověď nedostatečná, lze opatrně podat izoprenalin nebo jinou látku s pozitivními chronotropními vlastnostmi. Za určitých okolností může být nutné zavedení transvenózního kardiostimulátoru.

Hypotenze: Mají být podávány intravenózní tekutiny a vazopresory. Užitečný může být intravenózní glukagon.

AV blok (druhého nebo třetího stupně): Pacienti mají být pečlivě sledováni a léčeni infuzí isoprenalinu nebo zavedením transvenózního kardiostimulátoru.

Akutní zhoršení srdečního selhání: Podávejte i.v. diuretika, inotropní látky, vazodilatační látky.

Bronchospasmus: Podávejte bronchodilatační léčbu, např. izoprenalin, beta2-sympatomimetika a/nebo aminofylin.

Hypoglykémie: Podávejte intravenózně glukózu.

Ramipril

Příznaky

K příznakům spojeným s předávkováním ACE inhibitory může patřit výrazná periferní vazodilatace (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardie, poruchy elektrolytů a selhání ledvin.

Léčba

Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba je podpůrná a symptomatická. Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření pro obnovu hemodynamické stability, včetně podání alfa1 adrenergických agonistů nebo podání angiotenzinu II (angiotenzinamid). Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou odstraňuje z krevního oběhu obtížně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory, další kombinace ADC kód: C09BX05

Mechanismus účinku

Bisoprolol

Bisoprolol je vysoce selektivní blokátor beta1-adrenoceptorů, který nemá vnitřní stimulační a relevantní membránovou stabilizační aktivitu. Vykazuje pouze nízkou afinitu k beta2-receptoru hladkého svalstva bronchů a cév a k beta2-receptorům, které se podílejí na regulaci metabolismu. Proto se obecně neočekává, že by bisoprolol ovlivňoval rezistenci dýchacích cest a metabolické účinky zprostředkované beta2 receptory. Jeho beta1-selektivita přesahuje rozsah terapeutických dávek.

Ramipril

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonyma: angiotenzin konvertující enzym, kinináza II). V plazmě a ve tkáních tento enzym katalyzuje přeměnu angiotensinu I na aktivní vazokonstrikční látku angiotensin II a štěpí aktivní vazodilatátor bradykinin. Snížená tvorba angiotensinu II a inhibice štěpení bradykininu vedou k vazodilataci.

Protože angiotensin II stimuluje také uvolňování aldosteronu, vyvolává ramiprilát snížení sekrece aldosteronu. Průměrná odpověď na monoterapii ACE inhibítorem byla nižší u černošské (afrokaribské) populace s hypertenzí (obvykle jde o populaci s nízkoreninovou hypertenzí) než u jiné populace.

Farmakodynamické účinky

Bisoprolol

Bisoprolol nemá žádné významné negativní inotropní účinky.

Bisoprolol dosahuje maximálního účinku 3–4 hodiny po podání. Vzhledem k poločasů 10–12 hodin působí bisoprolol 24 hodin.

Maximálního účinku bisoprololu na snížení krevního tlaku je obvykle dosaženo po 2 týdnech.

Při akutním podání u pacientů s ischemickou chorobou srdeční bez chronického srdečního selhání bisoprolol snižuje srdeční frekvenci a tepový objem, a tím i srdeční výdej a spotřebu kyslíku. Při chronickém podávání se původně zvýšená periferní rezistence snižuje. Snížení plazmatické reninové aktivity je navrhováno jako mechanismus účinku, který je základem antihypertenzního účinku betablokátorů.

Bisoprolol snižuje sympatoadrenergní odpověď blokováním srdečních beta-adrenergních receptorů. To vede ke snížení srdeční frekvence a kontraktility, což vede ke snížení spotřeby kyslíku myokardem, což je žádoucí účinek v případě anginy pectoris spojené s koronárním onemocněním srdce.

Ramipril

Hypertenze

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferní arteriální rezistence. Obvykle nedochází k velkým změnám v renálním plazmatickém průtoku a v glomerulární filtraci. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje bez kompenzace zvýšením tepové frekvence.

U většiny pacientů dochází po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin. Maximálního účinku je obvykle dosaženo během 3 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek jedné dávky obvykle trvá 24 hodin.

Maximální antihypertenzní účinek při kontinuálním podávání ramiprilu je obvykle pozorován po 3 až 4 týdnech. Bylo prokázáno, že antihypertenzní účinek přetrvává při dlouhodobém podávání po dobu 2 let.

Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný vzestup krevního tlaku.

Srdeční selhání

Vedle konvenční terapie pomocí diuretik a případně srdečních glykosidů bylo prokázáno, že ramipril je účinný u pacientů s funkčními třídami II až IV NYHA (New-York Heart Association). Lék měl příznivé účinky na srdeční hemodynamiku (snížení plicních tlaků levé a pravé komory, snížení celkového periferního cévního odporu, zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu). Také snížil neuroendokrinní aktivaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bisoprolol

Do studie CIBIS II bylo zařazeno celkem 2 647 pacientů. 83 % (n=2202) pacientů patřilo do třídy NYHA III a 17 % (n=445) do třídy NYHA IV. Měli stabilní symptomatické systolické srdeční selhání (ejekční frakce <35 % na základě echokardiografie). Celková mortalita se snížila ze 17,3 % na 11,8 % (relativní snížení o 34 %). Bylo pozorováno snížení počtu náhlých úmrtí (3,6 % oproti 6,3 %, relativní snížení o 44 %) a snížení počtu příhod srdečního selhání vyžadujících hospitalizaci (12 % oproti 17,6 %, relativní snížení o 36 %). Nakonec bylo prokázáno významné zlepšení funkčního stavu podle klasifikace NYHA. Během zahájení a titrace bisoprololu byly pozorovány hospitalizace z důvodu bradykardie (0,53 %), hypotenze (0,23 %) a akutní dekompenzace (4,97 %), které však nebyly častější než v placebové skupině (0 %, 0,3 % a 6,74 %). Počet smrtelných a invalidizujících cévních mozkových příhod za celou dobu studie byl 20 ve skupině s bisoprololem a 15 ve skupině s placebem.

Studie CIBIS III zkoumala 1 010 pacientů ve věku ≥ 65 let s mírným až středně závažným chronickým srdečním selháním (CHF; NYHA třída II nebo III) a ejekční frakcí levé komory ≤ 35 %, kteří nebyli dříve léčeni inhibitory ACE, beta-blokátory nebo blokátory receptorů pro angiotenzin. Pacienti byli léčeni kombinací bisoprololu a enalaprilu po dobu 6 až 24 měsíců po úvodní šestiměsíční léčbě bisoprololem nebo enalapilem.

Při použití bisoprololu jako úvodní šestiměsíční léčby byla zaznamenána tendence k vyšší frekvenci zhoršení chronického srdečního selhání. V analýze podle protokolu nebyla prokázána inferiorita léčby

bisoprololem jako první léčby oproti léčbě enalaprilem jako první léčby, ačkoli obě strategie zahájení léčby CHF vykazovaly podobnou četnost primárního kombinovaného cílového parametru úmrtí a hospitalizace na konci studie (32,4 % ve skupině s bisoprololem jako první léčby oproti 33,1 % ve skupině s enalaprilem jako první léčby, populace dle protokolu). Studie ukazuje, že bisoprolol lze použít i u starších pacientů s chronickým srdečním selháním s mírným až středně závažným onemocněním.

Ramipril

Hypertenze

Antihypertenzní účinnost ramiprilu byla potvrzena v rozsáhlých nesrovnávacích studiích prováděných v běžné praxi i v přísněji kontrolovaných klinických studiích. Přibližně 85 % pacientů s mírnou až středně těžkou esenciální hypertenzí úspěšně odpovídá na léčbu ramiprilem 2,5 nebo 5 mg/den. Četnost odpovědi na monoterapii ramiprilem je nižší u pacientů s těžkou hypertenzí (přibližně 40 %), ačkoli účinek na snížení krevního tlaku může být zvýšen přidáním diuretika. Kombinace inhibitoru ACE a thiazidu rovněž snižuje riziko hypokalémie vyvolané diuretickou léčbou.

Při podávání pacientům s esenciální hypertenzí snižovala jednorázová perorální dávka ramiprilu 2,5 až 20 mg systolický a diastolický krevní tlak v závislosti na dávce, aniž by ovlivnila normální cirkadiánní kolísání krevního tlaku nebo srdeční frekvence. Antihypertenzní odpověď byla maximální po 4 až 8 hodinách a byla patrná ještě 24 hodin po podání.

Antihypertenzní účinnost ramiprilu je zachována i u pacientů s diabetes mellitus a údaje naznačují, že lék má příznivý účinek na snížení vylučování albuminu močí u pacientů s diabetem a nefropatií.

Ramipril snižuje hypertrofii levé komory.

Ramipril je v běžné praxi dobře snášen a 5 % nebo méně pacientů přerušil léčbu z důvodu nesnášenlivosti léku.

Srdeční selhání

Příznivé účinky ramiprilu u srdečního selhání zahrnují:

- snížení dotížení, což zvyšuje komorový tepový objem a zlepšuje ejekční frakci,
- snížení předtížení, což snižuje plicní a systémovou kongesci a edém,
- zlepšení poměru zásobení a spotřeby po kyslíku především snížením spotřeby prostřednictvím snížení dotížení a předtížení,
- prevence angiotenzinu II před spuštěním nepříznivé srdeční remodelace.

U pacientů se středně těžkým až těžkým městnavým srdečním selháním měla jednorázová perorální dávka ramiprilu 5 mg nebo 10 mg příznivý účinek na snížení předtížení a dotížení s reflexním zvýšením srdečního výdeje.

Ramipril se ukázal jako účinný u pacientů po infarktu myokardu, protože pomáhá snižovat nepříznivou remodelaci, ke které dochází po infarktu. Rozsáhlá studie Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) prokázala, že ramipril v dávce 5 mg nebo 10 mg/den významně snížil riziko úmrtí ze všech příčin o 27 % u pacientů s klinicky prokázaným srdečním selháním po akutním infarktu myokardu. Příznivý účinek ramiprilu se projevil po 30 dnech léčby a zdá se, že byl největší u pacientů s těžším poškozením komor po infarktu.

Kardiovaskulární prevence/nefroprotektce

Byla provedena preventivní, placebem kontrolovaná studie (studie HOPE), která zahrnovala více než 9 200 pacientů, jimž byl ke standardní léčbě přidáván ramipril. Do studie byli zařazeni pacienti se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem buď po aterotrombotickém kardiovaskulárním onemocnění (koronární onemocnění srdce v anamnéze, cévní mozková příhoda nebo onemocnění

periferních cév), anebo s diabetem mellitus a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem (prokázaná mikroalbuminurie, hypertenze, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízká hladina HDL cholesterolu anebo kouření cigaret).

Studie prokázala, že ramipril statisticky významně snižuje incidenci infarktu myokardu, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a z důvodu cévní mozkové příhody, samotných a kombinovaných (primárně kombinovaných příhod).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů angiotenzinu II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatrická populace

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii zahrnující 244 pediatrických pacientů s hypertenzí (73 % s primární hypertenzí) ve věku 6 až 16 let dostávali pacienti buď nízkou, střední či vysokou dávku ramiprilu pro dosažení plazmatické koncentrace ramiprilátu odpovídající rozmezí dávek u dospělých 1,25 mg; 5 mg a 20 mg dle tělesné hmotnosti. Na konci 4týdenního období podávání ramiprilu nebylo dosaženo kritéria hodnocení, jímž bylo snížení systolického krevního tlaku, ale při nejvyšší dávce se snížil diastolický krevní tlak. Jak střední, tak vysoká dávka ramiprilu vykazaly u dětí s potvrzenou hypertenzí významné snížení systolického i diastolického krevního tlaku.

Tento účinek nebylo možné pozorovat během 4týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené studie zaměřené na zvyšování dávky s následným vysazením přípravku u 218 pediatrických pacientů ve věku 6–16 let (75 % s primární hypertenzí), kde oba krevní tlaky, systolický i diastolický, vykazaly mírný rebound, ale statisticky nevýznamný návrat k základní hodnotě, při všech třech velikostech hodnocené dávky ramiprilu [nízká dávka (0,625 mg – 2,5 mg); střední dávka (2,5 mg – 10 mg); vysoká dávka

(5 mg – 20 mg)] v závislosti na tělesné hmotnosti. Ramipril u hodnocené pediatrické populace nevykazoval lineární odpověď na dávku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bisoprolol

Absorpce

Bisoprolol se téměř kompletně (>90 %) vstřebává z gastrointestinálního traktu a vzhledem k malému jaternímu first-pass metabolismu (přibližně 10–15 %) je jeho biologická dostupnost po perorálním podání přibližně 85–90 %. Biologická dostupnost není ovlivněna potravou. Vrcholové plazmatické koncentrace jsou dosaženy během 2–3 hodin. Bylo však také zjištěno, že rychlost/rozsah střevní absorpce bisoprololu je vysoce závislá na pH a může být proměnlivá.

Po perorálním podání bisoprolol-fumarátu 10 mg zdravým osobám nalačno bylo dosaženo průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) bisoprololu přibližně 31,86 ng/ml přibližně za 2 hodiny (T_{max}).

Distribuce

Distribuční objem je 3,2 l/kg. Vazba bisoprololu na plazmatické bílkoviny je přibližně 30 %, přičemž poměr mezi jaterním metabolismem a vylučováním ledvinami je 1:1.

Studie na zvířatech ukazují, že bisoprolol se rychle a široce distribuuje, ale dochází jen k malému placentárnímu přenosu a lék proniká hematoencefalickou bariérou jen v malé míře ve srovnání s metoprololem a propranololem.

Biotransformace

Bisoprolol je mírně rozpustný v tucích. Podléhá pouze mírnému jaternímu metabolismu. V metabolismu bisoprololu byly zjištěny pouze oxidační cesty bez následné konjugace. Je metabolizován především CYP3A4 na neaktivní metabolity a je také metabolizován CYP2D6, což se nezdá být klinicky významné. O dealkylace je následována oxidací na 3 metabolity karboxylové kyseliny. Tyto 3 metabolity postrádají antagonistickou aktivitu β -adrenoceptorů u člověka. Léčivo také není u člověka stereoselektivně metabolizováno a nepodléhá genetickému oxidačnímu polymorfismu typu debrisochinu. Přibližně 50 % dávky bisoprololu se vylučuje močí v nezměněné podobě a stejný podíl se metabolizuje v játrech; protože bisoprolol není lék s vysokou jaterní clearance, vykazuje po perorálním podání pouze mírnou jaterní clearance, a proto také malý jaterní „first-pass“ efekt (≤ 10 %).

Eliminace

Bisoprolol se z těla vylučuje dvěma cestami. 50 % je metabolizováno v játrech na neaktivní metabolity, které jsou následně vylučovány ledvinami. Zbývajících 50 % se vylučuje ledvinami v nemetabolizované formě. Ve stolici byla zjištěna méně než 2 % dávky. Celková clearance je přibližně 15 l/h. Poločas rozpadu v plazmě 10–12 hodin dává po dávkování jednou denně 24hodinový účinek. Plazmatický eliminační poločas se zvyšuje na přibližně 18 hodin u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo na přibližně 13 hodin u pacientů s jaterní cirhózou.

Linearita/nelinearita

Kinetika bisoprololu je lineární a nezávislá na věku. Plazmatické koncentrace jsou úměrné podané dávce v rozmezí dávek 5 až 20 mg.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce jater

Farmakokinetické parametry byly hodnoceny u 18 pacientů s poruchou funkce jater, včetně cirhózy. Eliminační poločas $T_{1/2}$ po 7 dnech léčby 10 mg bisoprololu denně byl 13,5 hodiny a maximální sérová koncentrace byla 62 g/l (u zdravých dobrovolníků 36 g/l), což nevedlo ke klinicky významným změnám farmakodynamických parametrů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve 12týdenní studii byli kontrolováni pacienti na dialýze, kteří dostávali 2,5 mg nebo 5 mg bisoprololu denně kvůli hypertenzi. Farmakokinetické parametry byly porovnány s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků. Eliminační poločas $T_{1/2}$ léčiva byl významně prodloužen ve dnech bez dialýzy ve srovnání se skupinou dobrovolníků. C_{max} u pacientů, kteří dostávali dávku 2,5 mg bisoprololu, byla téměř stejná jako C_{max} u zdravých dobrovolníků, kteří dostávali dávku 5 mg. Perorální clearance (Cl/F) bisoprololu pozitivně koreluje s clearance kreatininu (Cl_{CR}), což naznačuje, že funkce ledvin je částečně zodpovědná za interindividuální variabilitu farmakokinetiky bisoprololu.

Starší pacienti

Farmakokinetika bisoprololu se u starších osob nemění na klinicky relevantní úroveň. Vzhledem k věku pacienta není nutná žádná úprava dávky.

Pacienti se srdečním selháním

U pacientů s chronickým srdečním selháním (stadium NYHA III) jsou plazmatické hladiny bisoprololu vyšší a poločas je prodloužen ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Maximální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu je 64 ± 21 ng/ml při denní dávce 10 mg a poločas je 17 ± 5 hodin.

Ramipril

Absorpce

Ramipril se po perorálním podání rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu: maximální plazmatické koncentrace ramiprilu je dosaženo v průběhu jedné hodiny. Na základě údajů analýzy moči je rozsah absorpce nejméně 56 % a absorpce není významně ovlivněna přítomností potravy v gastrointestinálním traktu. Biologická dostupnost aktivního metabolitu ramiprilátu po perorálním podání dávky 2,5 mg a 5 mg ramiprilu dosahuje 45 %.

Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu, jediného aktivního metabolitu ramiprilu, je dosaženo 2–4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace ramiprilátu po užití obvyklých dávek ramiprilu jednou denně je dosaženo přibližně čtvrtý den léčby.

Distribuce

Přibližně 73 % ramiprilu a asi 56 % ramiprilátu se váže na sérové proteiny.

Ramiprilát se váže na angiotenzin konvertující enzym s vysokou afinitou při koncentracích podobných koncentraci enzymu a pomalu nastoluje rovnováhu. Ramipril se rychle vylučuje z krve a distribuuje se do různých tělesných tkání, přičemž játra, ledviny a plíce vykazují výrazně vyšší koncentrace ramiprilu než krev. Distribuční objem je asi 90 l, relativní distribuční objem ramiprilátu asi 500 l.

Biotransformace

Ramipril je téměř úplně metabolizován na aktivní metabolit ramiprilát karboxylesterázami a na ester diketopiperazinu, kyselinu diketopiperazinovou a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu, které jsou inaktivní.

Eliminace

Po perorálním podání ramiprilu se přibližně 60 % mateřského léčiva a jeho metabolitů vylučuje močí a přibližně 40 % se nachází ve stolici. Léčivo nalezené ve stolici může představovat jak biliární vylučování metabolitů, tak neabsorbované léčivo. Méně než 2 % podané dávky se obnoví v moči jako nezměněný ramipril.

Metabolity jsou primárně vylučovány ledvinami. Pokles plazmatických koncentrací ramiprilátu je třífázový. Počáteční rychlý pokles, který představuje distribuci léčiva, má poločas 2–4 hodiny. Vzhledem k silné vazbě na ACE a pomalé disociaci z enzymu vykazuje ramiprilát dvě eliminační fáze. Fáze zdánlivé eliminace má poločas 9–18 hodin a fáze terminální eliminace má prodloužený poločas >50 hodin. Poločas ramiprilátu po podání jedné dávky 10 mg ramiprilu u zdravých dobrovolníků byl odhadnut na 1,1 až 4,5 hodiny během rychlé počáteční distribuční fáze a přibližně 110 hodin během pomalé eliminační fáze.

Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13–17 hodin po dávkách 5–10 mg a delší po nižších dávkách 1,25–2,5 mg. Tento rozdíl souvisí se saturační kapacitou enzymu vázat ramiprilát. Ustálených plazmatických koncentrací ramiprilu a ramiprilátu po dávkování jednou denně obvyklými dávkami ramiprilu je dosaženo přibližně druhý až čtvrtý den léčby. U pacientů s normální funkcí ledvin se neočekává významná kumulace ramiprilátu při opakovaném podávání dávek jednou denně.

Linearita/nelinearita

Studie prokázaly, že maximální sérová koncentrace ramiprilátu je přímo závislá na dávce. Rozsah absorpce ramiprilu a hydrolýzy na ramiprilát se zdá být podobný v rozmezí dávek 5 až 50 mg, protože maximální plazmatická koncentrace ramiprilátu byla v tomto rozmezí lineárně závislá na dávce ramiprilu. Mírná nelinearita ve vztahu mezi dávkou a plazmatickými koncentracemi ramiprilu a ramiprilátu po dávkách 10 a 20 mg u zdravých dobrovolníků byla příliš malá na to, aby naznačovala pravděpodobný klinický význam.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)

U pacientů se zhoršenou funkcí jater je metabolismus ramiprilu na ramiprilát opožděný kvůli snížené aktivitě jaterních esteráz a plazmatická hladina ramiprilu je u těchto pacientů zvýšená. Maximální koncentrace ramiprilátu u těchto pacientů se však neliší od pacientů s normální funkcí jater.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin je renální exkrece ramiprilátu snížena a renální clearance ramiprilátu proporčně souvisí s clearance kreatininu. To má za následek zvýšenou plazmatickou koncentraci ramiprilátu, která klesá pomaleji než u pacientů s normální funkcí ledvin.

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje úprava dávkování na základě clearance kreatininu.

Laktace

Po jedné perorální dávce ramiprilu nebyla v mateřském mléce zjištěna detekovatelná hladina ramiprilu a jeho metabolitu. Účinek při opakovaném podání však není znám.

Starší pacienti

Farmakokinetická studie s jednorázovou dávkou provedená u omezeného počtu starších pacientů ukázala, že maximální hladiny ramiprilátu a AUC ramiprilátu jsou u starších pacientů vyšší. Průměrná maximální koncentrace a poločas ramiprilu v séru byly u starších osob mírně vyšší než u mladších dobrovolníků. Také zotavení z močení se nezdálo být odlišné od mladších dobrovolníků.

Farmakokinetické údaje ramiprilu a ramiprilátu u geriatrických pacientů (65–76 let) byly tedy podobné odpovídajícím zjištěním u mladších zdravých osob. Byly však také hlášeny vyšší cirkulující koncentrace ramiprilátu u starších dobrovolníků (průměrný věk 77 let, rozmezí 61 až 84 let), navzdory zjevně normální funkci ledvin, ve srovnání s mladšími dobrovolníky (věkové rozmezí 21 až 30 let).

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil ramiprilu byl studován u 30 dětských pacientů s hypertenzí ve věku 2–16 let s tělesnou hmotností ≥ 10 kg. Po dávkách 0,05 až 0,2 mg/kg byl ramipril rychle a rozsáhle metabolizován na ramiprilát. Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu se objevily během 2–3 hodin. Clearance ramiprilátu vysoce korelovala s logaritmem tělesné hmotnosti ($p < 0,01$) i s dávkou ($p < 0,001$). Clearance a distribuční objem se zvyšovaly s rostoucím věkem dětí pro každou dávkovou skupinu. Dávka 0,05 mg/kg u dětí dosáhla srovnatelné úrovně expozice jako u dospělých léčených ramiprilem v dávce 5 mg. Dávka 0,2 mg/kg u dětí vedla k expozici vyšší, než je maximální doporučená dávka 10 mg denně u dospělých.

Pacienti se srdečním selháním

Farmakokinetika ramiprilu byla hodnocena u pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA III-IV) po jednorázové perorální dávce 5 mg. Maximální plazmatická hladina ramiprilu byla $57,0 \pm 26,8$ ng/ml po 1,4 h; $t_{1/2}$ byl $2,4 \pm 1,2$ h. Maximální hladina ramiprilátu byla $27,9 \pm 24$ ng/ml po 4,6 h; $t_{1/2}$ pro účinnou látku byl $6 \pm 4,2$ h. Celkové obnovení ramiprilu a metabolitů v moči byla v průměru $39 \pm 17,5$ % během 96 h. Devadesáti pětiprocentní inhibice aktivity ACE byla pozorována u všech pacientů a 80% inhibice trvala 24 h. Plazmatické hladiny léčiva a aktivního metabolitu byly vyšší a zůstávaly měřitelné déle, s trvalejší inhibicí aktivity ACE, než bylo zaznamenáno u zdravých dobrovolníků. Tvorba aktivního metabolitu ramiprilátu nebyla snížena, ale byla opožděna. Tyto výsledky naznačují, že pro tyto pacienty může být vhodná nízká dávka s použitím individuální titrace s nižšími dávkami (1,25–2,5 mg) na začátku a že dávky vyšší než 5 mg mohou být nezbytné jen zřídka.

Rasa

Antihypertenzní účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu je u černošských pacientů obecně nižší než u nečernošských (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bisoprolol

Předklinické údaje neodhalují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo karcinogenity. V reprodukčních toxikologických studiích neměl bisoprolol žádný vliv na fertilitu nebo jiné obecné výsledky reprodukce.

Podobně jako jiné beta-blokátory způsoboval bisoprolol při vysokých dávkách toxicitu pro matku (snížení příjmu potravy a snížení tělesné hmotnosti) a embryo/fetální toxicitu (zvýšený výskyt resorpcí, snížená porodní hmotnost potomků, zpomalený tělesný vývoj), ale nebyl teratogenní.

Ramipril

Po perorálním podání ramiprilu nebyla akutní toxicita u hlodavců a psů prokázána. Studie zahrnující chronické perorální podávání byly prováděny na potkanech, psech a opicích. U těchto tří druhů byly zjištěny změny hodnot plazmatických elektrolytů a změny krevního obrazu. V důsledku farmakodynamické aktivity ramiprilu bylo zaznamenáno výrazné zvětšení juxtaglomerulárního aparátu u psů a opic od denních dávek 250 mg/kg/den. Potkani bez škodlivých účinků tolerovali denní dávky 2 mg/kg/den, psi 2,5 mg/kg/den a opice 8 mg/kg/den. U velmi mladých potkanů bylo pozorováno při jedné dávce ramiprilu nevratné poškození ledvin.

Toxikologické reprodukční studie u potkanů, králíků a opic žádné teratogenní vlastnosti nezjistily.

Fertilita nebyla zhoršená u samic ani u samců potkanů.

Podání ramiprilu samicím potkanů ve fetálním období a v období laktace způsobilo nevratné poškození ledvin (dilatace ledvinné pánvičky) u mláďat při denních dávkách 50 mg/kg tělesné hmotnosti nebo vyšších.

Rozsáhlé testování mutagenity s použitím několika testovacích systémů mutagenní ani genotoxické vlastnosti ramiprilu nenaznačilo.

Hodnocení environmentálního rizika

Prípravek Ralbior obsahuje známé účinné látky bisoprolol a ramipril. Ralbior bude předepsán jako přímá náhrada jednotlivých dávek bisoprololu a ramiprilu, takže nedojde ke zvýšení expozice životního prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Monohydrát laktózy

Polyvinylalkohol

Sodná sůl kroskarmelózy

Natrium-stearyl-fumarát

Mikrokrystalická celulóza

Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý

Krospovidon typ A

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová soustava AquaPolish P žlutá:

Hypromelóza (E464)

Hyprolóza (E463)

Triacylglyceroly se středním řetězcem

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

Tobolka:

Oxid titaničitý (E171)

Želatina

Červený oxid železitý (E 172) - [v tobolkách 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg, 5 mg/2,5 mg]

Žlutý oxid železitý (E 172) - [v tobolkách 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg, 5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/1,25 mg]

Chinolinová žluť (E 104) - [v tobolkách 5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/1,25 mg]

Potiskový inkoust:

Šelak (E 904)

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol

Koncentrovaný roztok amoniaku

Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Tobolky 5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/1,25 mg
24 měsíců

Tobolky 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg
30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z laminátu BOPA/Al/PVC a Al fólie.

Blistry a příbalová informace pro pacienta jsou zabaleny v krabičce.

Velikosti balení: 10, 30, 60 nebo 100 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro uchovávání

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ralbior 2,5 mg/1,25 mg tvrdé tobolky: 58/519/20-C
Ralbior 2,5 mg/2,5 mg tvrdé tobolky: 58/520/20-C
Ralbior 5 mg/2,5 mg tvrdé tobolky: 58/521/20-C
Ralbior 5 mg/5 mg tvrdé tobolky: 58/522/20-C
Ralbior 10 mg/5 mg tvrdé tobolky: 58/523/20-C
Ralbior 10 mg/10 mg tvrdé tobolky: 58/524/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 4. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2024