

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Byol Combi 2,5 mg/1,25 mg tvrde kapsule

Byol Combi 2,5 mg/2,5 mg tvrde kapsule

Byol Combi 5 mg/2,5 mg tvrde kapsule

Byol Combi 5 mg/5 mg tvrde kapsule

Byol Combi 10 mg/5 mg tvrde kapsule

Byol Combi 10 mg/10 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Byol Combi 2,5 mg/1,25 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 2,5 mg ramiprila i 1,25 mg bisoprololfumarata.

Byol Combi 2,5 mg/2,5 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 2,5 mg ramiprila i 2,5 mg bisoprololfumarata.

Byol Combi 5 mg/2,5 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 5 mg ramiprila i 2,5 mg bisoprololfumarata.

Byol Combi 5 mg/5 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 5 mg ramiprila i 5 mg bisoprololfumarata.

Byol Combi 10 mg/5 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 10 mg ramiprila i 5 mg bisoprololfumarata.

Byol Combi 10 mg/10 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 10 mg ramiprila i 10 mg bisoprololfumarata.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Byol Combi 2,5 mg/1,25 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 40,97 mg laktoze (u obliku hidrata).

Byol Combi 2,5 mg/2,5 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 40,97 mg laktoze (u obliku hidrata).

Byol Combi 5 mg/2,5 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 81,94 mg laktoze (u obliku hidrata).

Byol Combi 5 mg/5 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 81,94 mg laktoze (u obliku hidrata).

Byol Combi 10 mg/5 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 163,88 mg laktoze (u obliku hidrata).

Byol Combi 10 mg/10 mg tvrde kapsule  
Svaka tvrda kapsula sadrži 163,88 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Byol Combi 2,5 mg/1,25 mg tvrde kapsule  
Kapica kapsule je žute boje s utisnutom crnom oznakom „2,5 mg“ i tijelo kapsule je bijele boje s utisnutom crnom oznakom „1,25 mg“.  
Veličina kapsule je 2 (dimenzije 18,0 mm x 6,4 mm).

Byol Combi 2,5 mg/2,5 mg tvrde kapsule  
Kapica kapsule je žute boje s utisnutom crnom oznakom „2,5 mg“ i tijelo kapsule je žute boje s utisnutom crnom oznakom „2,5 mg“.  
Veličina kapsule je 2 (dimenzije 18,0 mm x 6,4 mm).

Byol Combi 5 mg/2,5 mg tvrde kapsule  
Kapica kapsule je narančaste boje s utisnutom crnom oznakom „5 mg“ i tijelo kapsule je žute boje s utisnutom crnom oznakom „2,5 mg“.  
Veličina kapsule je 2 (dimenzije 18,0 mm x 6,4 mm).

Byol Combi 5 mg/5 mg tvrde kapsule  
Kapica kapsule je narančaste boje s utisnutom crnom oznakom „5 mg“ i tijelo kapsule je narančaste boje s utisnutom crnom oznakom „5 mg“.  
Veličina kapsule je 0 (dimenzije 21,7 mm x 7,6 mm).

Byol Combi 10 mg/5 mg tvrde kapsule  
Kapica kapsule je crvenosmeđe boje s utisnutom crnom oznakom „10 mg“ i tijelo kapsule je narančaste boje s utisnutom crnom oznakom „5 mg“.  
Veličina kapsule je 0 (dimenzije 21,7 mm x 7,6 mm).

Byol Combi 10 mg/10 mg tvrde kapsule  
Kapica kapsule je crvenosmeđe boje s utisnutom crnom oznakom „10 mg“ i tijelo kapsule je crvenosmeđe boje s utisnutom crnom oznakom „10 mg“.  
Veličina kapsule je 0 (dimenzije 21,7 mm x 7,6 mm).

Sadržaj kapsule:

Byol Combi 2,5 mg/1,25 mg; 2,5 mg/2,5 mg; 5 mg/2,5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg tvrde kapsule sadrži ramipril bijeli do gotovo bijeli prašak i bisoprololfumarat u jednoj žutoj, bikonveksnoj, obloženoj, okrugloj kapsuli.

Byol Combi 10 mg/10 mg tvrde kapsule sadrži ramipril bijeli do gotovo bijeli prašak i bisoprololfumarat u dvije žute, bikonveksne, obložene, okrugle kapsule.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### **Byol Combi 2,5 mg/2,5 mg; 5 mg/2,5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg i 10 mg/10 mg tvrde kapsule**

Byol Combi indiciran je kao supstitucijska terapija za liječenje hipertenzije, i/ili hipertenzije s koegzistirajućim kroničnim koronarnim sindromom:

- u bolesnika s manifestnom aterotrombotskom kardiovaskularnom bolesti (anamneza koronarne bolesti srca, moždanog udara ili periferne vaskularne bolesti) ili
- dijabetesom s barem jednim čimbenikom kardiovaskularnog rizika i/ili kroničnim zatajivanjem srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda: smanjenje mortaliteta u akutnoj fazi infarkta miokarda u bolesnika s kliničkim znakovima zatajenja srca, ako se s primjenom započne > 48 sati nakon akutnog infarkta miokarda).

U odraslih bolesnika koji su već dobro kontrolirani istodobnom primjenom ramiprila i bisoprolola kao zasebnih lijekova u istim dozama.

#### **Byol Combi 2,5 mg/1,25 mg tvrde kapsule**

Byol Combi indiciran je kao supstitucijska terapija za liječenje kroničnog koronarnog sindroma (u bolesnika s anamnezom infarkta miokarda i/ili revaskularizacije) i/ili kroničnog zatajivanja srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke u odraslih bolesnika koji su već dobro kontrolirani istodobnom primjenom bisoprolola i ramiprila u istim dozama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Uobičajena doza je jedna kapsula jedanput na dan.

Bolesnici trebaju biti stabilizirani odgovarajućim dozama bisoprolola i ramiprila najmanje 4 tjedna. Fiksna kombinacija lijeka nije prikladna za početak terapije.

Ako je potrebna promjena doziranja, titriranje treba provesti s pojedinačnim komponentama.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)*

Kako bi se ustanovila optimalna početna doza i doza održavanja u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, doze se moraju podesiti individualno pojedinačnom titracijom doza bisoprolola i ramiprila.

Dnevna doza ramiprila u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega treba se zasnivati na klirensu kreatinina kao što je navedeno niže:

<b>Klirens kreatinina (ml/min)</b>	<b>Preporučena dnevna doza</b>
$KL_{KR} \geq 60$	Nije potrebna prilagodba početne doze (2,5 mg/dan), maksimalna dnevna doza ramiprila je 10 mg.
$KL_{KR} \geq 30-60$	Nije potrebna prilagodba početne doze (2,5 mg/dan), maksimalna dnevna doza ramiprila je 5 mg
$KL_{KR} \geq 10-30$	Nije prikladno. Preporučuje se provesti titriranje s

*Oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, liječenje bisoprololom/ramiprilom treba započeti uz strogi liječnički nadzor, a maksimalna dnevna doza je 2,5 mg ramiprila.

Bisoprolol/ramipril se preporučuje davati samo onim bolesnicima kojima je nakon titracije određena doza od 2,5 mg ramiprila kao optimalna doza održavanja.

*Starije osobe*

Početna doza ramiprila mora biti niža, a naknadna titracija mora biti postupnija zbog veće vjerojatnosti pojave nuspojava osobito kod vrlo starih i slabih pacijenata.

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Byol Combi u djece i adolescenata nisu utvrđene. Podaci nisu dostupni. Stoga se ne preporučuje primjena u djece i adolescenata.

Način primjene

Byol Combi se treba uzimati kao pojedinačna doza jedanput na dan, ujutro prije jela.

**4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na bilo koji inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)
- Akutno zatajenje srca ili tijekom epizode dekompenzacije srca koja zahtijeva intravensko liječenje inotropnim lijekom
- Kardiogeni šok
- AV blok II. ili III. stupnja (ukoliko nije ugrađen stalni elektrostimulator srca)
- Sindrom bolesnog sinusnog čvora
- Sinusatrijski blok
- Simptomatska bradikardija
- Simptomatska hipotenzija
- Teška bronhalna astma ili teška kronična opstruktivna plućna bolest
- Teški oblici periferne okluzivne arterijske bolesti i teški oblici Raynaudovog sindroma
- Neliječeni feokromocitom (vidjeti dio 4.4)
- Metabolička acidoza
- Povijest pojave angioedema, povezanog s ranijim uzimanjem ACE inhibitora (vidjeti dio 4.4)
- Hereditarni ili idiopatski angioedem
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Istodobna primjena lijeka Byol Combi s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ( $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1)
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
- Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5)
- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

*Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi povezani s primjenom pojedinačnih komponenta lijeka primjenjivi su na primjenu lijeka Byol Combi.*

##### Posebne populacije

###### *Trudnoća*

Tijekom trudnoće ne smije se započeti liječenje ACE inhibitorima, primjerice ramiprilom ili antagonistima angiotenzina II. Ukoliko se nastavak liječenja ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzina II ne smatra presudnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću mora se uvesti zamjensko antihipertenzivno liječenje za koje je dokazana sigurna primjena u trudnoći. Ukoliko je utvrđena trudnoća, liječenje ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzina II mora se odmah prekinuti i ako je potrebno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

###### Bolesnici s posebnim rizikom za razvoj hipotenzije

- *Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom*

Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom izloženi su riziku od akutnog izrazitog pada krvnog tlaka i pogoršanja funkcije bubrega zbog djelovanja ACE inhibitora, posebice prilikom prve primjene ACE inhibitora ili prve istodobne primjene diuretika ili kod prvog povećanja doze. Zbog moguće snažne aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava potreban je medicinski nadzor, uključujući i kontrolu krvnog tlaka, u sljedećih bolesnika:

- s teškom hipertenzijom
- s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca
- s hemodinamski značajnom opstrukcijom ulaznog ili izlaznog dijela lijeve klijetke (npr. stenoza aortalnog ili mitralnog zalistka)
- s unilateralnom stenozom renalne arterije i urednom funkcijom drugog bubrega
- u kojih postoji ili se može pojaviti manjak tekućine i soli (uključujući bolesnike prethodno liječene diureticima)
- s cirozom jetre i/ili ascitesom
- koji su podvrgnuti većim kirurškim zahvatima ili koji su tijekom anestezije izloženi lijekovima koji uzrokuju hipotenziju.

Općenito se prije početka liječenja preporučuje korigirati dehidraciju, hipovolemiju ili manjak soli (u bolesnika sa zatajenjem srca takvu se korekciju mora pažljivo procijeniti prema riziku volumnog preopterećenja).

- *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

- *Bolesnici s prolaznim ili trajnim zatajenjem srca nakon infarkta miokarda*

- *Bolesnici s rizikom od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije*

Početna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor.

- *Stariji bolesnici*

Vidjeti dio 4.2.

#### Praćenje bubrežne funkcije

Funkciju bubrega treba procijeniti prije i tijekom liječenja te treba prilagoditi dozu, posebno u prvim tjednima liječenja. Posebno pažljivo praćenje potrebno je u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2). Postoji rizik od poremećaja funkcije bubrega, posebno u bolesnika sa zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega.

#### Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i ramipril (vidjeti dio 4.8). Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze ramiprila. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i ramipril (vidjeti dio 4.8). Ovi su bolesnici imali abdominalnu bol (s ili bez mučnine ili povraćanja).

U slučaju pojave angioedema mora se prekinuti primjena lijeka.

Hitno liječenje potrebno je započeti odmah. Bolesnika treba nadzirati barem 12 do 24 sata i tek nakon potpunog nestanka svih simptoma bolesnika se može pustiti na kućnu njegu.

#### Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Vjerojatnost i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene su povećani prilikom uzimanja ACE inhibitora i desenzibilizacije protiv drugih alergena. Potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije ramiprilom prije desenzibilizacije.

#### Praćenje elektrolita: hiperkalijemija

Hiperkalijemija je opažena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i ramipril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, može doći do hiperkalijemije u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, starijih bolesnika (dob > 70 godina), bolesnika s nekontroliranim dijabetesom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora i druge lijekove koji povećavaju razinu kalija u serumu ili u bolesnika koji se nalaze u stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti

kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

#### Praćenje elektrolita: hiponatrijemija

Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) i kasnija hiponatrijemija opaženi su u nekih bolesnika liječenih ramiprilom. Preporučuje se redovito praćenje razine natrija u serumu u starijih osoba i ostalih bolesnika s rizikom od hiponatrijemije.

#### Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su zabilježene neutropenija i agranulocitoza, a također su zabilježene i trombocitopenija i anemija, kao i depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje bijele krvne slike kako bi se na vrijeme otkrila moguća leukopenija. Češća se kontrola preporučuje na početku liječenja kao i u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, u bolesnika s kolagenom bolešću (npr. *lupus erythematosus* ili sklerodermija) i u svih bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji mogu promijeniti krvnu sliku (vidjeti dio 4.8).

#### Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije hipertenzije s niskom razinom renina u populaciji crne rase s hipertenzijom.

#### Kašalj

Tijekom primjene ACE inhibitora zabilježeni su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, trajan i nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

#### Kombinacija s antagonistima kalcija, antiaritmikima skupine I i antihipertenzivima koji djeluju centralno

Općenito se ne preporučuje kombinacija bisoprolola s antagonistima kalcija tipa verapamila ili diltiazema, s antiaritmikima skupine I i s antihipertenzivima koji djeluju centralno (vidjeti dio 4.5).

#### Prekid liječenja

Treba izbjeći nagli prekid liječenja s beta blokatorom, osobito u bolesnika s ishemijskom bolešću srca, jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja stanja srca. Doziranje se treba postupno smanjivati pojedinačnim komponentama, idealno tijekom dva tjedna, uz postupno uvođenje zamjenskog liječenja, ukoliko je potrebno.

#### Bradikardija

Ukoliko se, tijekom liječenja, srčana frekvencija u mirovanju uspori ispod 50-55 otkucaja u minuti i u bolesnika nastupe simptomi koji su povezani s bradikardijom, doza lijeka Byol Combi se mora titrirati na nižu primjenom pojedinačnih komponenti s odgovarajućom dozom bisoprolola.

#### AV blok prvog stupnja

Zbog negativnog dromotropnog učinka, beta-blokatori se kod bolesnika s AV blokom I. stupnja trebaju

davati oprezno.

### Prinzmetalova angina

Beta-blokatori mogu povisiti frekvenciju i produžiti trajanje vazospastičkih epizoda kod bolesnika s Prinzmetalovom anginom. Primjena selektivnih blokatora beta-1 adrenergičnih receptora moguća je samo kod blagih slučajeva uz istodobnu primjenu vazodilatatora.

### Bronhospazam (bronhalna astma i opstruktivna bolest pluća)

U bolesnika s bronhalnom astmom ili drugom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti koja može izazvati simptome, preporučuje se istodobna primjena bronhodilatatora. Povremeno se može pojačati otpor dišnih putova kada se beta blokatori primjene u bolesnika s astmom, te može biti potrebno povećati dozu beta-2-agonista.

### Bolesnici s dijabetesom

Preporučuje se oprez uz primjenu lijeka Byol Combi u bolesnika s dijabetesom i velikim fluktuacijama vrijednosti glukoze u krvi. Beta-blokatori mogu prikriti simptome hipoglikemije.

### Strogo gladovanje

Preporučuje se oprez kod bolesnika koji strogo gladuju.

### Periferna okluzivna arterijska bolest

Beta-blokatori mogu pogoršati simptome, osobito na početku liječenja.

### Anestezija

Kod bolesnika u općoj anesteziji beta-blokada smanjuje pojavu aritmija i ishemije miokarda tijekom indukcije i intubacije te postoperativnog perioda. Preporučuje se održavanje beta-blokade perioperativno. Anestezijolog treba znati da bolesnik uzima beta-blokator zbog potencijalnog rizika od interakcija s drugim lijekovima, što bi kao posljedicu moglo imati bradiaritmije, slabljenje refleksne tahikardije i smanjenje refleksne sposobnosti kompenziranja izgubljene krvi. Ako se smatra da je ukidanje terapije beta-blokatorima prije operacije neophodno, dozu treba reducirati postupno, tako da beta-blokada prestane otprilike 48 sati prije anestezije.

U bolesnika koji se podvrgavaju većim kirurškim zahvatima ili tijekom anestezije s anestheticima koji izazivaju hipotenziju, perindopril može blokirati stvaranje angiotenzina II nakon kompenzacijskog oslobađanja renina. Stoga liječenje treba prekinuti dan prije obavljanja kirurškog zahvata. Javi li se hipotenzija i ocijeni da je nastupila opisanim mehanizmom, ona se može riješiti povećanjem volumena.

### Psorijaza

Bolesnicima sa psorijazom ili anamnezom psorijaze, beta-blokatori se smiju dati samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

### Feokromocitom

Kod bolesnika s feokromocitomom ili sumnjom na feokromocitom bisoprolol se ne smije primjenjivati dok se ne izvrši blokada alfareceptora.



### Tireotoksikoza

Tijekom liječenja bisoprololom mogu se prikriti simptomi tireotoksikoze.

### Zatajivanje srca

Nema terapijskog iskustva u liječenju srčanog zatajivanja bisoprololom u bolesnika sa sljedećim bolestima i stanjima:

- dijabetes mellitus ovisan o inzulinu (tip I),
- teško oštećenje funkcije bubrega,
- teško oštećenje funkcije jetre,
- restriktivna kardiomiopatija,
- kongenitalna bolest srca,
- hemodinamički značajna organska bolest zalistaka,
- infarkt miokarda unutar 3 mjeseca.

### Laktoza

Byol Combi sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### Natrij

Byol Combi sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

### Sakubitril/valsartan

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana. Liječenje sa sakubitrilom/valsartanom ne smije se započinjati do 36 sati nakon posljednje doze ramiprila.

### Izvantjelesno liječenje

Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ukoliko je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih ramiprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju

vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija ramiprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

#### Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

#### Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Antihipertenzivni lijekovi (npr. diuretici) i druge tvari koje mogu sniziti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazosin)

Potrebno je paziti na rizik od pojave hipotenzije.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i ostale tvari koje mogu promijeniti krvnu sliku

Povećana vjerojatnost hematoloških reakcija.

#### Soli litija

ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija zbog čega može doći do pojačanog toksičnog učinka litija. Razine litija se moraju pratiti.

#### Antidijabetici, uključujući inzulin

Pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora s antidijabeticima može se pojačati učinak na sniženje razine glukoze, te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Istodobna primjena bisoprolola s inzulinom i oralnim antidijabeticima može pojačati učinak na sniženje razina glukoze u krvi. Blokada beta adrenergičkih receptora može prikriti simptome hipoglikemije.

Preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi.

#### Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) i acetilsalicilatna kiselina

Istodobna primjena lijeka Byol Combi s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori, te neselektivni NSAIL) može dovesti do slabljenja antihipertenzivnih učinaka bisoprolola i ramiprila. Nadalje, istodobna primjena ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova dovodi do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije te porasta razine kalija, osobito kod bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primijeniti s oprezom, osobito kod starijih bolesnika. Bolesnike treba dobro hidrirati te se treba razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije kod početka konkomitantne terapije i periodično tijekom liječenja.

#### Racekadotril: mTOR inhibitori

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

#### Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetici

Pri istodobnoj primjeni određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorom, krvni se tlak može još više sniziti.

Istodobna primjena bisoprolola s anestetima može dovesti do slabljenja refleksne tahikardije i povećanog rizika od pojave hipotenzije.

#### Simpatomimetici

Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin); istodobna primjena s bisoprololom može umanjiti učinak oba lijeka.

Simpatomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa-adrenergičke receptore (npr. norepinefrin, epinefrin): istodobna primjena s bisoprololom može istaknuti vazokonstriktorske učinke tih lijekova posredovane alfa-adrenoreceptorima, koji dovode do povišenja krvnog tlaka i pogoršanja intermitentne klaudikacije. Smatra se da su takve interakcije vjerojatnije kod primjene neselektivnih beta-blokatora.

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora.

#### Antihipertenzivi s centralnim djelovanjem kao što su klonidin i drugi (npr. metildopa, moksonidin, rilmenidin)

Istodobna primjena antihipertenziva s centralnim djelovanjem može pogoršati zatajivanje srca putem smanjenja centralnog simpatičkog tonusa (smanjena srčana frekvencija i minutni volumen srca, vazodilatacija). Nagli prekid, osobito ako je on prije prekida liječenja beta-blokatorima, može povećati rizik pojave povratne hipertenzije.

#### Antiaritmici skupine I (npr. kinidin, disopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon)

Moguća je pojava produljenja vremena atrio-ventrikularnog provođenja te povećan negativni inotropni učinak.

#### Antagonisti kalcijevih kanala verapamilskog tipa i u manjoj mjeri diltiazemskog tipa

Negativan je utjecaj na kontraktilnost i AV provodljivost. Intravenska primjena verapamila u bolesnika koji se liječe beta-blokatorom može dovesti do izrazite hipotenzije i AV bloka.

#### Antagonisti kalcijevih kanala dihidropiridinskog tipa poput felodipina i amlodipina

Istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije, a ne može se isključiti ni povećan rizik od daljnjeg pogoršanja funkcije ventrikula u bolesnika sa zatajivanjem srca.

#### Antiaritmici skupine III (npr. amiodaron)

Može pojačati učinak na vrijeme atrioventrikularnog provođenja.

#### Parasimpatomimetički lijekovi

Istodobna primjena može produljiti vrijeme atrioventrikularnog provođenja i povećati rizik od bradikardije.

Topički beta-blokatori (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma)

Istodobna primjena može povećati sistemski učinak bisoprolola.

Glikozidi digitalisa

Usporena srčana frekvencija, produljeno vrijeme atrioventrikularnog provođenja.

Meflokin

Pojačan rizik pojave bradikardije.

Inhibitori monoaminoksidaze (osim MAO-B inhibitora)

Pojačan hipotenzivni učinak beta blokatora, te povećan rizik od hipertenzivne krize.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća

Na temelju postojećih podataka pojedinačnih komponenti, primjena Byol Combi se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće te je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja.

#### **Bisoprolol**

Bisoprolol ima farmakološke učinke koji mogu uzrokovati štetne učinke na trudnoću i/ili fetus/novorodjenče (smanjenje placentarne perfuzije što se povezuje sa zaostajanjem u rastu, unutar materničnom smrti, pobačajem ili preranim porodom te nuspojave (npr. hipoglikemija i bradikardija) koje se mogu pojaviti u fetusa ili novorođenčeta). Ako je nužno liječenje blokatorima beta-adrenoreceptora prednost treba dati selektivnim blokatorima beta-1-adrenoreceptora. Bisoprolol se ne smije uzimati u trudnoći osim ako to nije neophodno. Ukoliko se smatra da je liječenje bisoprololom neophodno treba pratiti uteroplacentarni protok krvi i rast fetusa. U slučaju štetnih učinaka na trudnoću ili fetus, treba razmotriti alternativno liječenje. Novorođenče treba pomno pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije obično se očekuju unutar prva 3 dana.

#### **Ramipril**

Epidemiološki podaci vezani uz rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu dostatni za donošenje zaključaka; međutim, mali rizik se ne može isključiti. Ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju početi uzimati drugu antihipertenzivnu terapiju čija se sigurnosti primjene u trudnoći pokazala sigurnom. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te treba, ako je neophodno, započeti s alternativnom antihipertenzivnom terapijom. Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesečja uzrokuje fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). Ukoliko dođe do izloženosti

ACE inhibitorima nakon drugog tromjesečja, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore, mora se pažljivo pratiti zbog mogućeg nastanka hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Dojenje

Ne preporučuje se primjena lijeka Byol Combi tijekom dojenja.

Nije poznato izlučuje li se bisoprolol u majčino mlijeko. Stoga se primjena bisoprolola tijekom dojenja ne preporučuje.

Budući da ne postoje podaci o primjeni ramiprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja te je poželjno liječenje započeti s lijekovima koji imaju ustanovljen bolji sigurnosni profil tijekom dojenja, osobito kod novorođenčadi i nedonoščadi.

#### Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju lijeka Byol Combi na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Byol Combi ne utječe izravno na upravljanje motornim vozilima ili strojevima, no individualno se u nekih bolesnika mogu javiti poteškoće zbog sniženja krvnog tlaka, osobito na početku liječenja ili nakon promjene lijekova, ili u kombinaciji s uzimanjem alkohola.

Posljedica toga može biti smanjenje sposobnosti za upravljanje vozilima i strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave s bisoprololom su glavobolja, omaglica, pogoršanje zatajenja srca, hipotenzija, hladni udovi, mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, proljev, konstipacija, astenija i umor. Sigurnosni profil ramiprila uključuje trajni suhi kašalj i reakcije uzrokovane hipotenzijom. Ozbiljne nuspojave uključuju angioedem, hiperkalemiju, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, ozbiljne kožne reakcije i neutropeniju/agranulocitozu

#### Tablični popis nuspojava

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju bisoprololom ili ramiprilom tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka na tržište u pojedinačnoj primjeni koje su klasificirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti:

Vrlo često:  $\geq 1/10$ ; često:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; manje često:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ; vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$ ; nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave	Učestalost	
		Bisoprolol	Ramipril
Infekcije i infestacije	Rinitis	Rijetko	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija	-	Manje često
	Agranulocitoza (vidjeti dio 4.4)	-	Rijetko
	Pancitopenija	-	Nepoznato
	Leukopenija	-	Rijetko
	Neutropenija (vidjeti dio 4.4)	-	Rijetko

	Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)	-	Rijetko
	Hemolitična anemija u bolesnika s nasljednim nedostatkom G-6PDH	-	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja	-	Često
	Hiponatrijemija	-	Nepoznato
	Anoreksija, smanjenje teka	-	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji raspoloženja	-	Manje često
	Poremećaji sna	Manje često	Manje često
	Depresija	Manje često	-
	Noćne more, halucinacije	Rijetko	-
	Konfuzno stanje	-	Vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često	Često
	Omaglica	Često	Često
	Vrtoglavica	-	Manje često
	Disgeuzija	-	Manje često
	Parestezije	-	Manje često
	Somnolencija	-	Manje često
	Cerebralna ishemija uključujući ishemijski inzult i tranzitorna ishemijska ataka (TIA)	-	Nepoznato
	Sinkopa	Rijetko	Često
Poremećaji oka	Poremećen vid	-	Manje često
	Smanjeno suzenje (uzeti u obzir ako bolesnik nosi kontaktne leće)	Rijetko	-
	Konjunktivitis	Vrlo rijetko	Rijetko
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	-	Rijetko
	Poremećaji sluha	Rijetko	Rijetko
Srčani poremećaji	Palpitacije	-	Manje često
	Tahikardija	-	Manje često
	Bradikardija	-	Manje često
	Pogoršanje zatajivanja srca	Često	-
	Poremećaji AV provođenja	Manje često	-
	Aritmija	-	Manje često
	Angina pectoris	-	Manje često
	Infarkt miokarda, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	-	Manje često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija i učinci povezani s hipotenzijom	Često	Često
	Osjećaj hladnoće ili obamrlosti udova	Često	-
	Ortostatska hipotenzija	Manje često	često
	Vaskulitis	-	Rijetko
	Naleti crvenila	-	Manje često

	Raynaudov fenomen	-	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Kašalj	-	Često
	Dispneja	-	Često
	Bronhospazam uključujući pogoršanje astme	Manje često	Manje često
	Bronhitis	-	Često
	Sinusitis	-	Često
	Nazalna kongestija	-	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu	Često	Često
	Konstipacija	Često	Manje često
	Proljev	Često	Često
	Mučnina	Često	Često
	Povraćanje	Često	Često
	Dispepsija	-	Često
	Suhoća usta	-	Manje često
	Pankreatitis	-	Vrlo rijetko
	Aftozni stomatitis	-	Nepoznato
	Glositis	-	Rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis, bilo citolitički bilo kolestatski	Rijetko	Nepoznato
	Porast jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina	-	Manje često
	Kolestatska žutica	-	Rijetko
	Hepatocelularno oštećenje	-	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	-	Često
	Svrbež	-	Manje često
	Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana (vidjeti dio 4.4)	-	Manje često
	Urtikarija	-	Rijetko
	Reakcije fotosenzitivnosti	-	Vrlo rijetko
	Hiperhidroza	-	Manje često
	Reakcije preosjetljivosti (svrbež, crvenilo, osip)	Rijetko	-
	Pogoršanje psorijaze	-	Nepoznato
	Multiformni eritem	-	nepoznato
	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom	-	Nepoznato
	Psorijaza, pemfigus ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićni grčevi	Manje često	Često
	Slabost mišića	Manje često	-
	Artralgija	-	Manje često
	Mialgija	-	Često

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Insuficijencija bubrega	-	Manje često
	Akutno zatajenje bubrega	-	Manje često
	Pojačano mokrenje	-	Manje često
	Pogoršanje već postojeće proteinurije	-	Manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Eretilna disfunkcija	-	Manje često
	Poremećaji potencije	Rijetko	-
	Smanjenje libida	-	Manje često
	Ginekomastija	-	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često	Često
	Umor	Često	Često
	Bol u prsima	-	Često
	Perfireni edemi	-	Manje često
	Pireksija	-	Manje često
Pretrage	Porast vrijednosti ureje u krvi	-	Manje često
	Porast vrijednosti kreatinina u krvi	-	Manje često
	Povišene vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko	Manje često
	Povišene vrijednosti serumskog bilirubina	-	Manje često
	Povišeni trigliceridi	Rijetko	-
	Pad vrijednosti hemoglobina i hematokrita (vidjeti dio 4.4)	-	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, porast antinuklearnih protutijela	-	Nepoznato
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	-	Nepoznato

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## 4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju lijekom Byol Combi u ljudi.

### ***Bisoprolol***

#### Simptomi

Općenito, najčešći znakovi koji se mogu očekivati pri predoziranju beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna insuficijencija srca i hipoglikemija. Za sada je prijavljeno samo nekoliko slučajeva predoziranja bisoprololom (maksimalna doza: 2000 mg) u bolesnika koji boluju od hipertenzije i/ili koronarne arterijske bolesti srca gdje su opaženi bradikardija i/ili hipotenzija. Svi bolesnici su se oporavili. Postoje velike inter-individualne varijacije u osjetljivosti na pojedinačnu visoku dozu bisoprolola, a bolesnici sa zatajavanjem srca su najvjerojatnije vrlo osjetljivi.



### Liječenje

U slučaju predoziranja treba prekinuti uzimanje bisoprolola i početi sa suportivnim i simptomatskim liječenjem. Vrlo malo dostupnih podataka ukazuje da se bisoprolol teško uklanja dijalizom. Prema očekivanom farmakološkom djelovanju i preporukama za beta-blokatore, ako je klinički opravdano, potrebno je provesti slijedeće opće mjere:

*Bradikardija*: intravenski primijeniti atropin. Ako je odgovor nedostatan, oprezno se može dati i izoprenalin ili neki drugi lijek s pozitivnim kronotropnim svojstvima. U nekim slučajevima može biti neophodna ugradnja transvenskog elektrostimulatora srca.

*Hipotenzija*: intravenski primijeniti tekućinu i vazokonstriktore. Intravenska primjena glukagona može biti korisna.

*AV blok (drugog ili trećeg stupnja)*: bolesnika treba pažljivo pratiti i primijeniti izoprenalin u infuziji ili uvesti transvenski elektrostimulator srca.

*Akutno pogoršanje zatajivanja srca*: intravenska primjena diuretika, inotropnih lijekova i vazodilatatora.

*Bronhospazam*: Primijeniti terapiju bronhodilatatorima poput izoprenalina, beta2-simpatomimetika i/ili aminofilina.

*Hipoglikemija*: intravenska primjena glukoze.

## **Ramipril**

### Simptomi

Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati izrazitu perifernu vazodilataciju (s izrazitom hipotenzijom i šokom), bradikardiju, poremećaje elektrolita i zatajenje bubrega.

### Liječenje

Bolesnike treba pažljivo pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

Preporučene mjere liječenja uključuju primarno detoksifikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) i mjere za uspostavljanje hemodinamske stabilnosti, uključujući i primjenu alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Ramiprilat, aktivni djelatni metabolit ramiprila, se iz sistemske cirkulacije slabo uklanja hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ACE-inhibitori, ostale kombinacije, ATK oznaka: C09BX05

### Mehanizam djelovanja

#### ***Bisoprolol***

Bisoprolol je visoko selektivan blokator beta1-adrenoreceptora bez intrinzičke stimulirajuće i relevantne aktivnosti na stabilizaciju membrane. Pokazuje samo nizak afinitet za beta2-receptor glatkih mišića bronha i krvnih žila te za beta2-receptore kod metaboličke regulacije. Stoga se ne očekuje da će bisoprolol utjecati na otpor dišnih puteva i metaboličke učinke posredovane beta2-receptorima. Njegova beta1 selektivnost proteže se izvan terapijskog raspona doze.

#### ***Ramipril***

Ramiprilat, aktivni metabolit prolijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: enzim konverzije angiotenzina; kininaza II). U plazmi i tkivu taj enzim katalizira konverziju angiotenzina I u aktivni vazokonstriktor angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikinina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikinina dovode do vazodilatacije.

Budući da angiotenzin II također stimulira oslobađanje aldosterona, ramiprilat dovodi do smanjenog lučenja aldosterona. Prosječni odgovor na monoterapiju inhibitorom ACE bio je slabiji u hipertenzivnih bolesnika crne rase (afro-karipskih) (hipertenzivna populacija s uobičajeno niskim razinama renina) nego u bolesnika drugih rasa.

### Farmakodinamički učinci

#### ***Bisoprolol***

Bisoprolol nema izražene negativne inotropne učinke.

Maksimalni učinak bisoprolola postiže se za 3-4 sata nakon primjene. Zbog poluvremena života od 10 – 12 sati, bisoprolol djeluje 24 sata.

Maksimalan učinak bisoprolola na sniženje povišenog tlaka općenito se postiže za 2 tjedna.

Pri akutnoj primjeni u bolesnika s koronarnom bolešću srca bez kroničnog zatajivanja srca bisoprolol smanjuje srčanu frekvenciju i udarni volumen, a na taj način i minutni volumen i potrošnju kisika. Kod dugotrajne primjene smanjuje se početno povećan periferni otpor. Jedan od mogućih mehanizama antihipertenzivnog djelovanja beta-blokatora je inhibicija aktivnosti renina u plazmi.

Bisoprolol smanjuje odgovor na aktivnost simpatičkog adrenergičkog sustava blokadom beta-receptora u srcu. To uzrokuje smanjenje srčane frekvencije i kontraktilnosti te na taj način smanjuje potrošnju kisika u miokardu, što predstavlja poželjno djelovanje kod bolesnika s anginom pectoris uzrokovanom koronarnom bolešću srca.

#### ***Ramipril***

##### *Hipertenzija*

Primjena ramiprila dovodi do izraženog pada rezistencije perifernih arterija. Općenito, nema većih promjena u bubrežnom plazmatskom protoku i brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila u bolesnika s hipertenzijom dovodi do pada krvnog tlaka u ležećem i uspravnom položaju, bez kompenzacijskog rasta pulsa.

U većine bolesnika do početka antihipertenzivnog djelovanja jednostruke doze dolazi 1 do 2 sata nakon oralne primjene. Vršni učinak jednostruke doze obično se postiže 3 do 6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednostruke doze obično traje 24 sata.

Maksimalni antihipertenzivni učinak u nastavku liječenja ramiprilom obično se javlja nakon 3 do 4 tjedna. Pokazalo se da antihipertenzivni učinak tijekom dugoročne terapije traje 2 godine.

Nagli prekid primjene ramiprila ne uzrokuje brzi i pretjerani ponovni porast krvnog tlaka.

##### *Zatajenje srca*

Uz konvencionalnu terapiju diureticima i opcionalnu terapiju srčanim glikozidima, dokazano je da je ramipril učinkovit u bolesnika s funkcionalnim zatajenjem srca (NYHA II-IV). Lijek je pokazao pozitivne učinke na srčanu hemodinamiku (smanjeni lijevi i desni ventrikularni tlak punjenja, smanjen ukupni periferni vaskularni otpor, povećan udarni volumen srca i poboljšani srčani indeks). Lijek je također utjecao na smanjenje neuroendokrine aktivacije.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### **Bisoprolol**

U ispitivanje CIBIS II bilo je uključeno ukupno 2647 bolesnika. Od njih je 83% (n = 2202) imalo zatajivanje srca stupnja NYHA III, a 17% (n = 445) stupnja NYHA IV. Svi su imali stabilno simptomatsko sistoličko zatajivanje srca (ejekcijska frakcija <35%, na temelju ehokardiografskog nalaza). Ukupni mortalitet smanjen je sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje za 34%). Zabilježeno je smanjenje učestalosti iznenadne smrti (3,6% naprama 6,3%, relativno smanjenje za 44%) kao i smanjenje broja epizoda zatajivanja srca koje zahtijevaju hospitalizaciju (12% naprama 17,6%, relativno smanjenje za 36%). Konačno, prikazano je značajno poboljšanje funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tijekom uvođenja i titracije doze bisoprolola zabilježena je hospitalizacija zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), ali ne češće nego u skupini koja je primala placebo (0%, 0,3% te 6,74%). Broj moždanih udara s fatalnim ishodom ili posljedičnim invaliditetom iznosio je 20 u skupini koja je primala bisoprolol i 15 u skupini koja je primala placebo.

Ispitivanjem CIBIS III obuhvaćeno je 1010 bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina s blagim do umjerenim kroničnim zatajivanjem srca (NYHA stupanj II ili III) i ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke  $\leq 35\%$ , koji prethodno nisu bili liječeni ACE inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima receptora angiotenzina. Bolesnici su liječeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила tijekom 6 do 24 mjeseca nakon početne 6-mjesečne terapije ili bisoprololom ili enalaprilom.

Pokazao se trend prema većoj učestalosti pogoršanja kroničnog zatajivanja srca kad se u inicijalnom 6-mjesečnom razdoblju primjenjivao bisoprolol. U analizi podataka prema planu ispitivanja nije ustanovljena inferiornost početne terapije bisoprololom u odnosu na početnu terapiju enalaprilom, iako su u obje strategije početnog liječenja kroničnog zatajivanja srca ustanovljene slične stope primarne kombinirane mjere ishoda (kombinirana mjera ishoda: broj smrti i hospitalizacija na kraju studije), tj. 32,4% u skupini koja se početno liječila bisoprololom te 33,1% u skupini koja se početno liječila enalaprilom (populacija prema planu ispitivanja). Ispitivanje je pokazalo da se bisoprolol može koristiti i u starijih bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, s blagim ili umjerenim oblikom bolesti.

#### **Ramipril**

##### *Hipertenzija*

Antihipertenzivni učinak ramiprila potvrđen je u velikim nekomparativnim ispitivanjima provedenim u općoj praksi, kao i u kliničkim ispitivanjima u strogo kontroliranim uvjetima. Oko 85% bolesnika s blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom uspješno je odgovorilo na liječenje ramiprilom 2,5 ili 5 mg/dan. Stopa odgovora na monoterapiju ramiprilom niža je u bolesnika s teškom hipertenzijom (oko 40%), premda se učinak snižavanja krvnog tlaka može poboljšati dodavanjem diuretika. Kombinacija ACE inhibitora i tiazida također smanjuje rizik od hipokalemije izazvane uzimanjem diuretika.

Kada se primjenjuje u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom, pojedinačna oralna doza ramiprila 2,5 do 20 mg smanjila je sistolički i dijastolički krvni tlak u ovisnosti o dozi, bez učinka na normalne cirkadijalne promijene krvnog tlaka ili otkucaje srca. Antihipertenzivni odgovor bio je maksimalan nakon 4 do 8 sati i još uvijek je bio prisutan 24 sata nakon doziranja.

Antihipertenzivni učinak ramiprila održan je kod bolesnika sa šećernom bolešću i podaci

ukazuju da lijek ima povoljan učinak na snižavanja izlučivanja albumina urinom kod pacijenata sa šećernom bolešću i nefropatijom.

Ramipril smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Ramipril se dobro podnosi u općoj primjeni, s 5% ili manje bolesnika koji prekidaju terapiju zbog nepodnošenja lijeka.

### *Zatajenje srca*

Ramipril povoljno utječe na zatajenje srca u smislu da:

- smanjuje tlačno opterećenje što pojačava volumen ventrikularnog infarkta i poboljšava frakciju izbacivanja,
- smanjuje predopterećenje, čime se smanjuje plućna i sistemska kongestija i edem,
- poboljšava odnos opskrbe/potražnje kisikom prvenstveno smanjenjem potražnje putem naknadnog opterećenja i prednaprezanja,
- sprječavanje angiotenzina II da izazove minutni volumen srca.

U bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca, jedna oralna doza ramiprila od 5 mg ili 10 mg imala je povoljan učinak na smanjenje predopterećenja i opterećenja s refleksnim povećanjem minutnog volumena srca.

Ramipril je pokazao da je učinkovit u bolesnika nakon infarkta miokarda jer pomaže smanjiti štetno remodeliranje koje se javlja nakon infarkta. Opsežna studija o djelotvornosti ramiprila nakon akutnog infarkta miokarda (AIRE) pokazala je da je liječenje ramiprilom od 5 mg ili 10 mg/dan značajno smanjilo rizik od smrtnosti od svih uzroka kod 27% bolesnika s kliničkim znakovima zatajenja srca nakon akutnog infarkta miokarda. Povoljan učinak ramiprila bio je vidljiv u periodu do 30 dana liječenja i pokazao se je najbolji kod bolesnika s težim ventrikularnim oštećenjem nakon infarkta.

### *Kardiovaskularna prevencija/Nefroprotekcija*

Provedena je preventivska placebo kontrolirana studija (HOPE studija), u kojoj je ramipril dodan standardnoj terapiji, na više od 9200 bolesnika. U studiju su uključeni bolesnici s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, povezanih s aterotrombotskim kardiovaskularnim bolestima (koronarna srčana bolest, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u anamnezi) ili dijabetesom s još najmanje jednim dodatnim faktorom rizika (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, povećana razina ukupnog kolesterola, snižena razina HDL-kolesterola ili pušenje).

Studija je pokazala da ramipril statistički značajno smanjuje incidenciju infarkta miokarda, kardiovaskularne smrti i moždanog udara, pojedinačno ili u kombinaciji (primarni kombinirani događaji).

### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

### *Pedijatrijska populacija*

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju, koje je obuhvaćalo 244 pedijatrijska bolesnika s hipertenzijom (73% s primarnom hipertenzijom), u dobi od 6-16 godina, bolesnici su primili nisku, srednju ili visoku dozu ramiprila kako bi se postigle koncentracije ramiprilata u plazmi koje odgovaraju rasponu doza od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg u odraslih, na temelju tjelesne težine. Nakon 4 tjedna, ramipril se pokazao nedjelotvornim u ciljanom ishodu snižavanja sistoličkog krvnog tlaka, ali je pri najvišoj dozi utjecao na smanjenje dijastoličkog krvnog tlaka. Srednje i visoke doze ramiprila pokazale su značajno sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u djece s potvrđenom hipertenzijom.

Navedeni učinak nije bio vidljiv u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s postupnim povećanjem doze i naknadnim randomiziranim ukidanjem terapije (*withdrawal study*) u trajanju od 4 tjedna, provedenom na 218 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6-16 godina (75% s primarnom hipertenzijom), u kojem je zabilježen umjeren povrat ("rebound") i dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka, ali ne i statistički značajan povrat na početne vrijednosti, u sve 3 ispitivane doze [niska doza (0,625 mg – 2,5 mg), srednja doza (2,5 mg – 10 mg) i visoka doza (5 mg – 20 mg)] ramiprila temeljene na tjelesnoj težini. Ramipril nije pokazao linearni terapijski odgovor na dozu u ispitivanoj pedijatrijskoj populaciji.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### ***Bisoprolol***

#### Apsorpcija

Bisoprolol se gotovo potpuno (> 90%) apsorbira iz probavnog sustava, a s obzirom na slab učinak prvog prolaza kroz jetru (oko 10%-15%), bioraspoloživost mu nakon oralne primjene iznosi oko 85%-90%. Hrana ne utječe na bioraspoloživost. Maksimalne koncentracije u plazmi postiže unutar 2-3 sata. Također je objavljeno da je brzina/opseg crijevne apsorpcije bisoprolola jako ovisan o pH i može varirati. Nakon oralne primjene 10 mg bisoprolol fumarata zdravim ispitanicima natašte, srednja vršna koncentracija bisoprolola u plazmi ( $C_{max}$ ) od približno 31,86 ng/mL postignuta je unutar otprilike 2 sata ( $T_{max}$ ).

#### Distribucija

Volumen raspodjele iznosi 3,2 l/kg. Oko 30% bisoprolola veže se za proteine plazme, u omjeru 1:1 između metabolizma u jetri i izlučivanja putem bubrega. Studije na životinjama su pokazale da se bisoprolol brzo i opsežno distribuira, te da u usporedbi s metoprololom i propranololom u malom stupnju prodire kroz krvno-moždanu barijeru i placentu.

### Biotransformacija

Bisoprolol je umjereno topiv u lipidima. Podložan je samo umjerenom metabolizmu jetre. U metabolizmu bisoprolola otkriveni su samo oksidativni putevi, bez naknadne konjugacije. Metabolizira se prvenstveno CYP3A4 na neaktivne metabolite, a metabolizira se i CYP2D6, što se ne čini klinički značajnim. Nakon o dealkilacije slijedi oksidacija na 3 metabolita karboksilne kiseline. 3 metabolita su lišena antagonističke aktivnosti  $\beta$  adrenoceptora kod čovjeka. Lijek također nije stereoselektivno metaboliziran kod čovjeka i ne podliježe genetskom oksidacijskom polimorfizmu tipa krhotina. Oko 50% doze bisoprolola izlučuje se u urin nepromijenjeno i jednak udio se metabolizira u jetri; osim toga, budući da bisoprolol nije lijek s visokim klirensom jetre, pokazuje samo umjereni klirens jetre, a time i mali učinak jetrenog 'prvog prolaza' ( $\leq 10\%$ ) nakon oralne primjene.

### Eliminacija

Bisoprolol se iz tijela izlučuje na dva načina. Oko 50% se metabolizira u jetri do nedjelatnih metabolita, koji se potom izlučuju bubrezima. Preostalih 50% izlučuje se bubrezima u nemetaboliziranom obliku. U fecesu je otkriveno manje od 2% doze. Ukupni klirens iznosi oko 15 l/h. Poluvrijeme u plazmi je 10-12 sati, a djelovanje traje 24 sata pri doziranju jedanput na dan. Poluvrijeme eliminacije iz plazme povećava se na oko 18 sati u bolesnika s oštećenjem bubrega ili na oko 13 sati u bolesnika s cirozom jetre.

### Linearnost/nelinearnost

Kinetika bisoprolola je linearna i ovisi o dobi bolesnika. Koncentracije u plazmi proporcionalne su primijenjenoj dozi u rasponu doza od 5 mg do 20 mg i više.

### *Posebne skupine*

#### Bolesnici s oštećenom jetrenom funkcijom

Farmakokinetički parametri ispitivani su u 18 bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, uključujući cirozu. Poluvrijeme eliminacije  $T_{1/2}$  nakon 7 dana liječenja sa 10 mg bisoprolola na dan iznosilo je 13,5 sati, a vršna koncentracija u serumu iznosila je 62 g/l (u zdravih dobrovoljaca 36 g/l) što nije dovelo do klinički značajnih promjena u farmakodinamičkim parametrima.

#### Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

U 12 tjedana bili su kontrolirani bolesnici na dijalizi koji su zbog hipertenzije primali 2,5 mg ili 5 mg bisoprolola dnevno. Farmakokinetički parametri uspoređeni su s kontrolnom skupinom zdravih dobrovoljaca. Poluvrijeme eliminacije  $T_{1/2}$  lijeka značajno je produljeno u danima bez dijalize, u usporedbi sa skupinom dobrovoljaca.  $C_{max}$  u bolesnika koji su primali dozu od 2,5 mg bisoprolola bio je gotovo jednak  $C_{max}$  u zdravih dobrovoljaca koji su primali 5 mg. Oralni klirens (CL/F) bisoprolola u pozitivnoj je korelaciji s klirensom kreatinina (CLcr), što ukazuje da je bubrežna funkcija djelomično odgovorna za interindividualnu varijabilnost farmakokinetike bisoprolola.

#### Starije osobe

Farmakokinetika bisoprolola ne mijenja se na klinički relevantnu razinu u starijih osoba. Prilagodba doze nije potrebna zbog dobi pacijenta.

#### Bolesnici sa zatajenjem srca

U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (NYHA faza III) razine bisoprolola u plazmi su veće, a poluvijek se produžuje u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Maksimalna koncentracija plazme u stabilnom stanju je  $64 \pm 21$  ng/ml u dnevnoj dozi od 10 mg, a poluvijek je  $17 \pm 5$  sati.

## ***Ramipril***

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta; vršne koncentracije ramiprila u plazmi postižu se unutar jednog sata. Prema mjerenjima u mokraći, apsorpcija iznosi najmanje 56% i hrana u gastrointestinalnom traktu značajno ne utječe na apsorpciju ramiprila. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon peroralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%.

Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, postižu se 2 – 4 sata nakon primjene ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija ramiprilata u plazmi kod doziranja jedanput na dan uobičajenim dozama ramiprila postižu se otprilike četvrtog dana liječenja.

### Distribucija

Vezanje ramiprila na proteine u serumu iznosi oko 73%, a ramiprilata oko 56%.

Ramiprilat se u velikoj mjeri veže za angiotenzin konvertirajući enzim u koncentracijama sličnim onima od enzima i polako uspostavlja ravnotežu.

Ramipril se brzo uklanja iz krvi i distribuira u različita tjelesna tkiva, pri čemu jetra, bubrezi i pluća pokazuju izrazito veće koncentracije ramiprila nego u krvi. Volumen distribucije je oko 90 l, relativni volumen raspodjele ramiprilata oko 500 l.

### Biotransformacija

Ramipril se gotovo u potpunosti metabolizira u aktivni djelatni metabolit ramiprilat karboksilesterazama, u diketopiperazin ester, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilat, koji su svi neaktivni.

### Eliminacija

Nakon oralne primjene ramiprila, oko 60% izvornog lijeka i njegovih metabolita izlučuje se mokraćom, a oko 40% fecesom. Lijek pronađen u fecesu može predstavljati izlučivanje metabolita putem žuči i/ili neapsorbirani lijek. Manje od 2% primijenjene doze nalazi se u urinu u obliku nepromijenjenog ramiprila. Metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega.

Koncentracije ramiprilata u plazmi smanjuju se polifazično. Početni brzi pad, predstavlja distribuciju lijeka i ima poluvrijeme eliminacije od 2-4 sata. Zbog njegovog snažnog vezanja na angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) i spore disocijacije enzima, ramiprilat pokazuje dvije faze eliminacije. Faza prividne eliminacije ima poluvrijeme eliminacije od 9-18 sati, a terminalna faza eliminacije ima produljeno poluvrijeme eliminacije > 50 sati. Poluvrijeme ramiprilata, nakon primjene jedne doze od 10 mg ramiprila kod zdravih dobrovoljaca, procjenjuje se na između 1,1 do 4,5 sati tijekom faze brze početne distribucije i oko 110 sati tijekom faze spore eliminacije.

Nakon primjene jednokratne dnevne doze ramiprila od 5 do 10 mg u zdravih dobrovoljaca, poluvrijeme koncentracije ramiprilata iznosilo je 13 do 17 sati tijekom brze početne faze distribucije i oko 110 sati tijekom spore eliminacije.

Nakon ponovljenih doza ramiprila od 5 do 10 mg jedanput na dan, poluvrijeme koncentracija ramiprilata iznosilo je 13 – 17 sati pri čemu je kod primjene nižih doza (1,25 – 2,5 mg) bilo dulje. Ova je razlika povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima za vezanje ramiprilata. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracije ramiprila i ramiprilata u plazmi postiže se nakon 2 do 4 dana liječenja kod svakodnevnog doziranja uobičajenom dozom. Ne očekuje se značajno nakupljanje ramiprilata kod ponovljenih doza jednom dnevno u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

### Linearnost/nelinearnost

Studije su pokazale da je maksimalna koncentracija ramiprilata u serumu izravno povezana s dozom. Čini se da je opseg apsorpcije i hidrolize ramiprila ramiprilatu sličan u rasponu doza od 5 do 50 mg jer je

maksimalna koncentracija ramiprilata u plazmi bila linearno povezana s dozom ramiprila u tom rasponu. Mala nelinearnost u odnosu između doze i koncentracija ramiprila i ramiprilata u plazmi nakon doza od 10 i 20 mg u zdravih dobrovoljaca bila je premala da bi ukazivala na bilo kakav vjerojatni klinički značaj.

### *Posebne skupine*

#### Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre metabolizam ramiprila u ramiprilat bio je produljen zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza pri čemu su razine ramiprila u plazmi u ovih bolesnika bile povećane. Ipak, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika, nisu se razlikovale od onih s normalnom funkcijom jetre

#### Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega izlučivanje ramiprilata je smanjeno, a bubrežni klirens ramiprilata proporcionalno je povezan s klirensom kreatinina. To rezultira povećanim koncentracijama ramiprilata u plazmi koje se sporije smanjuju nego u osoba s normalnom funkcijom bubrega. Preporuča se prilagodba doze temeljena na klirensu kreatinina kod osoba s oštećenjem funkcije bubrega.

#### Dojenje

Jedna oralna doza ramiprila proizvela je nemjerljivu razinu ramiprila i njegovog metabolita u majčinom mlijeku. Međutim, učinak višestrukih doza nije poznat.

#### Stariji

Jednodozna farmakokinetička studija provedena u ograničenom broju starijih bolesnika pokazala je da su vršne razine ramiprilata i AUC za ramiprilat veće u starijih bolesnika. Srednja vršna koncentracija i poluvijek ramiprila u serumu bili su nešto veći kod starijih osoba nego kod mlađih dobrovoljaca. Također, oporavak mokraćnog sustava nije se činio drugačijim od mlađih volontera. Tako su farmakokinetički podaci ramiprila i ramiprilata u gerijatrijskih bolesnika (65 – 76 godina) bili slični odgovarajućim nalazima kod mlađih, zdravih ispitanika. Međutim, zabilježene su i veće cirkulirajuće koncentracije ramiprilata u starijih dobrovoljaca (srednja dob od 77 godina, raspon od 61 do 84 godine), unatoč naizgled normalnoj funkciji bubrega, u usporedbi s mlađim dobrovoljcima (dobni raspon od 21 do 30 godina).

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ramiprila ispitivan je u 30 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom, u dobi od 2 – 16 godina, težine  $\geq 10$  kg. Nakon primjene doza od 0,05 – 0,2 mg/kg, ramipril se brzo i opsežno metabolizira u ramiprilat. Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi javljaju se unutar 2 -3 sata. Klirens ramiprilata visoko korelira s logaritmom tjelesne težine ( $p < 0,001$ ) kao i s dozom ( $p < 0,001$ ). Klirens i volumen distribucije povećavao se s porastom dobi djece u svakoj doznoj skupini. Doza od 0,05 mg/kg u djece postigla je razinu izloženosti usporedivu s onima u odraslih liječenih s 5 mg ramiprila. Doza od 0,2 mg/kg tjelesne težine u djece je rezultirala razinama izloženosti višim od maksimalne preporučene doze od 10 mg dnevno u odraslih.

#### Bolesnici sa zatajenjem srca

Farmakokinetika ramiprila ispitivana je u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA III-IV) nakon jedne oralne doze od 5 mg. Maksimalna razina ramiprila u plazmi iznosila je  $57,0 \pm 26,8$  ng/ml nakon 1,4 h;  $t_{1/2}$  iznosila je  $2,4 \pm 1,2$  sata. Najviša razina ramiprilata bila je  $27,9 \pm 24$  ng/ml nakon 4,6 h;  $t_{1/2}$  za aktivni spoj iznosio je  $6 \pm 4,2$  h. Ukupan oporavak ramiprila i metabolita u urinu bio je u prosjeku  $39 \pm 17,5\%$  unutar 96 h. Devedeset i pet posto inhibicije ACE aktivnosti uočena je u svih bolesnika, a 80% inhibicija trajala je 24 h. Razine lijeka u plazmi i aktivnog metabolita bile su više i ostale su mjerljive



duže, s održivijom inhibicijom aktivnosti ACE nego što je prijavljeno kod zdravih dobrovoljaca. Stvaranje aktivnog metabolita ramiprilat nije smanjeno, ali je odgođeno. Ovi rezultati pokazuju da niska doza može biti prikladna za ove bolesnike, koristeći pojedinačnu titraciju, s nižim dozama (1,25-2,5 mg) u početku i da doze iznad 5 mg rijetko mogu biti potrebne.

#### Rase

Antihipertenzivni učinak inhibitora enzima koji pretvaraju angiotenzin općenito je niži u crnih bolesnika nego u ne-crncaca (vidjeti dio 4.4).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### ***Bisoprolol***

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanja reprodukcije toksikologije bisoprolola nisu pokazala utjecaj na plodnost i reprodukciju. Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol je u visokim dozama bio toksičan za majku (smanjen unos hrane i smanjenje tjelesne mase) i embrij, odnosno fetus (povećana resorpcija, manja težina potomka pri okotu, kasniji fizički razvoj), ali nije bio teratogen.

#### **Ramipril**

Akutna toksičnost nije utvrđena kod oralne primjene ramiprila u glodavaca i pasa.

Ispitivanja kronične oralne primjene provedena su u štakora, pasa i majmuna. Znaci promjena elektrolita u plazmi i promjene krvne slike nađeni su u 3 vrste. Kao ekspresija farmakodinamičke aktivnosti ramiprila, izrazito povećanje jukstaglomerularnog aparata primijećeno je u pasa i majmuna u dnevnim dozama od 250 mg/kg/dan. Dnevne doze od 2, 2,5 i 8 mg/kg tjelesne mase na dan štakori, psi i majmuni podnosili su bez štetnih učinaka.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora, kunića i majmuna nisu pokazala teratogena svojstva.

Fertilnost nije bila poremećena u mužjaka i ženki štakora.

Primjena ramiprila u ženki štakora u fetalnom periodu i laktaciji uzrokovala je ireverzibilna oštećenja bubrega (dilatacija renalnog pelvisa) u mladunčadi pri dnevnoj dozi od 50 mg/kg ili više.

Sveobuhvatno testiranje mutagenosti s nekoliko sistema testiranja nije dalo dokaze mutagenih ili genotoksičnih svojstava ramiprila.

#### Procjena rizika za okoliš

Byol Combi sadrži poznate aktivne tvari, bisoprolol i ramipril. Byol Combi propisat će se kao izravna zamjena za pojedinačne doze bisoprolola i ramiprila, tako da neće biti povećanja izloženosti okolišu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

*Sadržaj kapsule:*  
laktoza hidrat

poli(vinilni alkohol)  
karmelozanatrij, umrežena (E468)  
natrijev stearilfumarat  
celuloza, mikrokristalična  
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni  
krospovidon (vrste A)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

*Žuta film ovojnica AquaPolish P:*

hipromeloza (E464)  
hidroksipropilceluloza  
trigliceridi, srednje duljine lanca  
talk (E553b)  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)

*Ovojnica kapsule:*

titanijev dioksid (E171)  
želatina  
željezov oksid, crveni (E172) (u kapsuli 5 mg/2,5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg)  
željezov oksid, žuti (E172) (u kapsuli 2,5 mg/1,25 mg; 2,5 mg/2,5 mg; 5 mg/2,5 mg; 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg)  
kinolin žuta (E104) (u kapsuli 2,5 mg/1,25 mg; 2,5 mg/2,5 mg; 5 mg/2,5 mg)

*Tinta za označavanje:*

šelak (E904)  
željezni oksid, crni (E172)  
propilenglikol  
amonijak, koncentrirana otopina  
kalijev hidroksid

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.  
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blisteri od laminata BOPA/ALU/PVC i aluminijske folije.  
Blisteri i uputa o lijeku pakirani su u kartonsku kutiju.

Veličine pakiranja od 10, 30, 60 i 100 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Byol Combi 2,5 mg/1,25 mg tvrde kapsule: HR-H-785874468

Byol Combi 2,5 mg/2,5 mg tvrde kapsule: HR-H-459290443

Byol Combi 5 mg/2,5 mg tvrde kapsule: HR-H-495084169

Byol Combi 5 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-265900355

Byol Combi 10 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-355894664

Byol Combi 10 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-804824400

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

11. svibnja 2022./-

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

15. 11. 2023.