

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 2,5 mg/1,25 mg tvrde kapsule
Ramipril/bisoprololfumarat ELC 2,5 mg/2,5 mg tvrde kapsule
Ramipril/bisoprololfumarat ELC 5 mg/2,5 mg tvrde kapsule
Ramipril/bisoprololfumarat ELC 5 mg/5 mg tvrde kapsule
Ramipril/bisoprololfumarat ELC 10 mg/5 mg tvrde kapsule
Ramipril/bisoprololfumarat ELC 10 mg/10 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 2,5 mg/1,25 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 2,5 mg ramiprila i 1,25 mg bisoprololfumarata.

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 2,5 mg/2,5 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 2,5 mg ramiprila i 2,5 mg bisoprololfumarata.

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 5 mg/2,5 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg ramiprila i 2,5 mg bisoprololfumarata.

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 5 mg/5 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg ramiprila i 5 mg bisoprololfumarata.

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 10 mg/5 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg ramiprila i 5 mg bisoprololfumarata.

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 10 mg/10 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg ramiprila i 10 mg bisoprololfumarata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 2,5 mg/1,25 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 40,97 mg laktoze (u obliku hidrata).

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 2,5 mg/2,5 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 40,97 mg laktoze (u obliku hidrata).

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 5 mg/2,5 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 81,94 mg laktoze (u obliku hidrata).

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 5 mg/5 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 81,94 mg laktoze (u obliku hidrata).

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 10 mg/5 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 163,88 mg laktoze (u obliku hidrata).

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 10 mg/10 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 163,88 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 2,5 mg/1,25 mg tvrde kapsule

Kapsula ima žutu kapicu s crno otisnutim „2,5 mg“ i bijelo tijelo s crno otisnutim „1,25 mg“.

Kapsule su veličine 2 (dimenzije 18,0 x 6,4 mm).

Sadržaj kapsule 2,5 mg/1,25 mg: bijeli ili gotovo bijeli prašak ramiprila i jedna žuta, bikonveksna, okrugla obložena tableta bisoprololfumarata.

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 2,5 mg/2,5 mg tvrde kapsule

Kapsula ima žutu kapicu s crno otisnutim „2,5 mg“ i žuto tijelo s crno otisnutim „2,5 mg“.

Kapsule su veličine 2 (dimenzije 18,0 x 6,4 mm).

Sadržaj kapsule 2,5 mg/2,5 mg: bijeli ili gotovo bijeli prašak ramiprila i jedna žuta, bikonveksna, okrugla obložena tableta bisoprololfumarata.

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 5 mg/2,5 mg tvrde kapsule

Kapsula ima narančastu kapicu s crno otisnutim „5 mg“ i žuto tijelo s crno otisnutim „2,5 mg“.

Kapsule su veličine 2 (dimenzije 18,0 x 6,4 mm).

Sadržaj kapsule 5 mg/2,5 mg: bijeli ili gotovo bijeli prašak ramiprila i jedna žuta, bikonveksna, okrugla obložena tableta bisoprololfumarata.

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 5 mg/5 mg tvrde kapsule

Kapsula ima narančastu kapicu s crno otisnutim „5 mg“ i narančasto tijelo s crno otisnutim „5 mg“.

Kapsule su veličine 0 (dimenzije 21,7 x 7,6 mm).

Sadržaj kapsule 5 mg/5 mg: bijeli ili gotovo bijeli prašak ramiprila i jedna žuta, bikonveksna, okrugla obložena tableta bisoprololfumarata.

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 10 mg/5 mg tvrde kapsule

Kapsula ima crvenkasto-smeđu kapicu s crno otisnutim „10 mg“ i narančasto tijelo s crno otisnutim „5 mg“.

Kapsule su veličine 0 (dimenzije 21,7 x 7,6 mm).

Sadržaj kapsule 10 mg/5 mg: bijeli ili gotovo bijeli prašak ramiprila i jedna žuta, bikonveksna, okrugla obložena tableta bisoprololfumarata.

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 10 mg/10 mg tvrde kapsule

Kapsula ima crvenkasto-smeđu kapicu s crno otisnutim „10 mg“ i crvenkasto-smeđe tijelo s crno otisnutim „10 mg“.

Kapsule su veličine 0 (dimenzije 21,7 x 7,6 mm).

Sadržaj kapsule 10 mg/10 mg: bijeli do gotovo bijeli prašak ramiprila i dvije žute, bikonveksne, okrugle filmom obložene tablete bisoprololfumarata.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Jačine: 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 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.

Jačina: 2,5 mg + 1,25 mg

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 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 ramiprila i bisoprolola kao zasebnih lijekova u istim dozama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena doza je jedna kapsula jedanput na dan.

Bolesnici moraju biti stabilni uz istu vrijednost doze ramiprila i bisoprolola najmanje 4 tjedna. Fiksna kombinacija doza nije prikladna za uvođenje terapije.

Ako je potrebna prilagodba doziranja, moraju se titrirati pojedine komponente.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4 i 5.2)

Kako bi se pronašla optimalna početna doza i doza održavanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, dozu se mora individualno prilagođavati titracijom doze pojedinih komponenti, ramiprila i bisoprolola.

Dnevnu dozu ramiprila u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega se mora odrediti prema klirensu kreatinina, kako je navedeno u nastavku:

Klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena dnevna doza
Klirens kreatinina \geq 60	Nije potrebna prilagodba početne doze (2,5 mg na dan), maksimalna dnevna doza ramiprila je 10 mg.
Klirens kreatinina 30 - 60	Nije potrebna prilagodba početne doze (2,5 mg na dan), maksimalna dnevna doza ramiprila je 5 mg.
Klirens kreatinina 10 - 30	Ne preporučuje se. Preporučuje se titracija doze uz primjenu monokomponentnih lijekova.

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.4 i 5.2)

U bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre, liječenje kombinacijom ramipril/bisoprolol mora se započeti pod strogim liječničkim nadzorom uz maksimalnu dnevnu dozu ramiprila od 2,5 mg.

Kombinacija ramipril/bisoprolol preporučuje se samo za bolesnike u kojih je tijekom titracije doze ramiprila ustanovljeno da im je doza od 2,5 mg ramiprila optimalna doza održavanja.

Starije osobe

Početne doze ramiprila moraju biti manje, a titracija doze sporija zbog veće vjerojatnosti nuspojava, osobito u vrlo starih i slabih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ramipril/bisoprololfumarat ELC u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Zbog toga se primjena u djece i adolescenata ne preporučuje.

Način primjene

Ramipril/bisoprololfumarat ELC se mora uzimati kao jednokratna doza jedanput na dan, ujutro prije obroka.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ili na bilo koji drugi inhibitor enzima angiotenzin-konvertaze (ACE inhibitor).
- Akutno zatajenje srca ili tijekom epizode dekompenzacije srčanog zatajenja koje zahtijeva intravensku primjenu inotropne terapije
- Kardiogeni šok
- Drugi ili treći stupanj AV bloka (bez elektrostimulatora)
- Sindrom bolesnog sinusnog čvora
- Sinoatrijski blok
- Simptomatska bradikardija
- Simptomatska hipotenzija
- Teška bronhalna astma ili teška kronična opstruktivna plućna bolest
- Teški oblici okluzivne bolesti perifernih arterija ili teški oblici Raynaudova sindroma
- Neliječeni feokromocitom (vidjeti dio 4.4)
- Metabolička acidoza
- Angioedem povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorima u anamnezi (vidjeti dio 4.4)
- Hereditarni ili idiopatski angioedem
- Drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Istodobna primjena lijeka Ramipril/bisoprololfumarat ELC s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika sa šećernom bolesti ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1)
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
- Izvantjelesno liječenje pri kojem krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5)
- Obostrana značajna stenoza renalne arterije ili stenoza arterije jedinog funkcionalnog bubrega (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sva upozorenja i mjere opreza povezani s bilo kojom od komponenti odnose se i na lijek Ramipril/bisoprololfumarat ELC.

Posebne populacije

Trudnoća

- Liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, ili antagonistima receptora angiotenzina II ne smije se započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak primjene ACE inhibitora / antagonista receptora angiotenzina II ne smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima ustanovljen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima / antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te po potrebi se mora započeti sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije

- *Bolesnici s izrazito aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom*

U bolesnika s izrazito aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom postoji rizik od akutnog izraženog pada krvnog tlaka te slabljenja bubrežne funkcije zbog ACE inhibicije, osobito kada se ACE inhibitor ili istodobno primijenjen diuretik daju prvi put ili pri prvom povećanju doze.

Značajna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, kod koje je nužan medicinski nadzor, uključujući praćenje krvnog tlaka, može se očekivati u slučaju:

- bolesnika s teškom hipertenzijom
- bolesnika s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca
- bolesnika s hemodinamski značajnom zaprekom protoku na ulasku u ili izlasku iz lijevog ventrikula (npr. stenoza aortalne ili mitralne valvule)
- bolesnika s jednostranom stenozom renalne arterije i drugim funkcionalnim bubregom
- bolesnika u kojih postoji ili bi se mogao razviti nedostatak tekućine ili soli (uključujući bolesnike na diureticima)
- bolesnika s cirozom jetre i/ili ascitesom
- bolesnika koji se podvrgavaju velikom kirurškom zahvatu ili tijekom anestezije lijekovima koji izazivaju hipotenziju.

Općenito se preporučuje korigirati dehidraciju, hipovolemiju ili nedostatak soli prije uvođenja liječenja (u bolesnika sa zatajenjem srca takve se korektivne postupke mora pažljivo odmjeriti zbog rizika od volumnog preopterećenja).

- *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava*

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i slabljenja bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Stoga se dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5 i 5.1).

Ako se terapija koja dovodi do dvostruke blokade smatra apsolutno nužnom, ona se smije provoditi samo pod nadzorom specijalista te se mora često kontrolirati bubrežna funkcija, elektrolite i krvni tlak. ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smiju se istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

- *Prolazno ili trajno zatajenje srca nakon infarkta miokarda*
- *Bolesnici s rizikom od ishemije srca ili mozga u slučaju akutne hipotenzije*

Početna faza liječenja zahtijeva pojačan medicinski nadzor.

- *Starije osobe*

Vidjeti dio 4.2.

Praćenje funkcije bubrega

Prije i tijekom liječenja se mora kontrolirati bubrežnu funkciju te prilagoditi dozu, osobito u početnim tjednima liječenja. Osobito je potrebno pažljivo praćenje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, osobito u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega.

Angioedem

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

Istodobna primjena ACE inhibitora s mTOR inhibitorima (mTOR; engl. *Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors*) (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanja dišnih puteva ili jezika s poremećajem disanja ili bez njega) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kada se započinje s primjenom racekadotrila, mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptina u bolesnika koji već uzimaju ACE inhibitor.

U bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uključujući ramipril, prijavljen je intestinalni angioedem (vidjeti dio 4.8). Osnovni simptom u tih bolesnika bio je bol u abdomenu (s mučninom ili povraćanjem ili bez njih).

U slučaju angioedema primjena ramiprila mora se prekinuti.

Mora se odmah uvesti odgovarajuće hitno liječenje. Bolesnika se mora zadržati zbog opservacije najmanje 12 do 24 sata i smije ga se otpustiti tek nakon potpunog povlačenja simptoma.

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzitizacije

Vjerojatnost i težina anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene veće su u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore. Prije provođenja desenzitizacije mora se razmotriti privremeni prekid liječenja ramiprilom.

Kontrola elektrolita: hiperkalijemija

U nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril, uočena je hiperkalijemija. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Međutim, hiperkalijemija se može javiti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, starijih bolesnika (> 70 godina), bolesnika s nekontroliranom šećernom bolešću, dehidriranih bolesnika, bolesnika s akutnom dekompenzacijom srca, metaboličkom acidozom i/ili u bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol, također poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol, a posebice antagoniste aldosterona ili blokatore receptora angiotenzina. Diuretike koji štede kalij i blokatore receptora angiotenzina se mora oprezno primjenjivati u bolesnika koji primaju ACE inhibitore te pratiti kalij u serumu i bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.5).

Kontrola elektrolita: hiponatrijemija

U nekih bolesnika liječenih ramiprilom uočen je sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH, engl; *Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone Secretion*) i posljedična hiponatrijemija. Preporučuje se redovito kontrolirati razinu natrija u serumu u starijih bolesnika te onih s rizikom od hiponatrijemije.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza uočene su rijetko, kao i trombocitopenija i anemija, a također je prijavljena i supresija koštane srži. Preporučuje se kontrolirati broj leukocita kako bi se uočila moguća leukopenija. Češće kontrole preporučuju se u početnoj fazi liječenja te u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, onih s istodobnom bolešću vezivnog tkiva (npr. eritemski lupus ili sklerodermija) i onih liječenih drugim lijekovima koji mogu uzrokovati promjene u krvnoj slici (vidjeti dio 4.8).

Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase nego u ostalih bolesnika.

Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u ostalih bolesnika, moguće zato što je u hipertoničara crne rase veća učestalost hipertenzije s niskom razinom renina.

Kašalj

Uz primjenu ACE inhibitora prijavljen je kašalj. Taj je kašalj karakterističan, neproduktivan, perzistentan i povlači se nakon prekida terapije. Kašalj izazvan primjenom ACE inhibitora se mora uzeti u obzir kao diferencijalnu dijagnozu kod kašlja.

Kombinacija s antagonistima kalcija, antiaritmiciima I razreda i antihipertenzivima s centralnim djelovanjem

Kombinacija bisoprolola s antagonistima kalcija, tipa verapamila ili diltiazema, s antiaritmiciima I klase te s antihipertenzivima s centralnim djelovanjem se općenito ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Prekid liječenja

Potrebno je izbjegavati nagli prekid terapije beta-blokatorima, osobito u bolesnika s ishemijskom bolešću srca, jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja bolesti srca. Dozu se mora postupno smanjivati, koristeći pojedine komponente, najbolje tijekom razdoblja od dva tjedna, a u isto vrijeme, po potrebi, uvoditi zamjensku terapiju.

Bradikardija

Ako tijekom liječenja broj otkucaja srca u mirovanju padne ispod 50 do 55 otkucaja u minuti i u bolesnika se jave simptomi bradikardije, mora se smanjiti dozu lijeka Ramipril/bisoprololfumarat ELC koristeći pojedine komponente s odgovarajućom dozom bisoprolola.

AV blok prvog stupnja

S obzirom na njihov negativan dromotropni učinak, beta-blokatore se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s AV blokom prvog stupnja.

Prinzmetalova angina

Beta-blokatori mogu povećati učestalost i trajanje epizoda angine u bolesnika s Prinzmetalovom anginom. Primjena selektivnih blokatora beta-1 adrenergičkih receptora moguća je u blagim slučajevima i samo u kombinaciji s vazodilatatorima.

Bronhospazam (bronhalna astma, bolesti s opstrukcijom dišnih puteva)

U slučaju bronhalne astme ili drugih kroničnih opstruktivnih bolesti pluća koje mogu izazvati simptome mora se istodobno davati i bronhodilatatorsku terapiju. Povremeno u bolesnika s astmom koji uzimaju beta-blokatore može doći do porasta otpora u dišnim putevima pa može biti potrebno povećati dozu beta-2 agonista.

Bolesnici s šećernom bolesti

Preporučuje se oprez kada se lijek Ramipril/bisoprololfumarat ELC primjenjuje u bolesnika s šećernom bolesti kojima razina glukoze u krvi jako varira. Beta-blokatori mogu prikriti simptome hipoglikemije.

Strogi post

Savjetuje se oprez u bolesnika koji strogo poste.

Okluzivna bolest perifernih arterija

Uz primjenu beta-blokatora može doći do pogoršanja simptoma, pogotovo na početku terapije.

Anestezija

U bolesnika koji se podvrgavaju općoj anesteziji beta-blokatori smanjuju učestalost aritmija i ishemije miokarda tijekom indukcije i intubacije te u postoperativnom razdoblju. Sadašnje su preporuke da se primjena beta-blokatora nastavi u perioperativnom razdoblju. Anesteziolog mora znati za primjenu beta-blokatora zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima koje mogu dovesti do bradiaritmije, slabljenja refleksne tahikardije i smanjenja refleksne sposobnosti kompenzacije u slučaju krvarenja. Ako se smatra da je potrebno prekinuti terapiju beta-blokatorima prije zahvata, to se mora učiniti postupno i završiti otprilike 48 sati prije anestezije.

U bolesnika koji se podvrgavaju većem kirurškom zahvatu ili tijekom anestezije lijekovima koji dovode do hipotenzije, ramipril može blokirati stvaranje angiotenzina II do kojeg dolazi zbog kompenzatornog otpuštanja renina. Liječenje se mora prekinuti jedan dan prije kirurškog zahvata. Ako dođe do hipotenzije za koju se smatra da je uzrokovana opisanim mehanizmom, moguće ju je korigirati ekspanzijom volumena.

Psorijaza

U bolesnika sa psorijazom ili sa psorijazom u anamnezi, beta-blokatori se smiju davati samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Feokromocitom

U bolesnika u kojih se zna ili sumnja da imaju feokromocitom, bisoprolol se uvijek mora davati u kombinaciji s blokatorom alfa receptora.

Tireotoksikoza

Liječenje bisoprololom može prikriti simptome tireotoksikoze.

Zatajenje srca

Nema terapijskog iskustva s primjenom bisoprolola za liječenje zatajenja srca u bolesnika sa sljedećim bolestima i poremećajima:

- šećernom bolesti ovisnom o inzulinu (tip I),
- teško oštećenom funkcijom bubrega,
- teško oštećenom funkcijom jetre,
- restriktivnom kardiomiopatijom,
- kongenitalnom bolešću srca,
- hemodinamski značajnom organskom bolešću valvula,
- infarktom miokarda unutar zadnja 3 mjeseca.

Laktoza

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

Natrij

Ramipril/bisoprololfumarat ELC sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 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 kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i oslabljena funkcija bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) u odnosu na primjenu jednog lijeka koji djeluje na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Sakubitril/valsartan

Istodobna primjena ACE inhibitora i sakubitrila/valsartana je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Liječenje ramiprilom ne smije se započeti dok ne prođe 36 sati od uzimanja zadnje doze sakubitrila/valsartana. Uzimanje sakubitrila/valsartana ne smije se započeti dok ne prođe 36 sati od zadnje doze ramiprila.

Izvantjelesno liječenje

Izvantjelesno liječenje pri kojem krv može doći u kontakt s negativno nabijenim površinama, kao što su dijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotocnim membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustoće s dekstran sulfatom povećava rizik od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ako je takvo liječenje nužno, mora se razmotriti korištenje druge vrste membrane za dijalizu ili primjenu antihipertenziva iz druge skupine.

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

Iako razine kalija u serumu obično budu unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih ramiprilom može doći do hiperkalijemije. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu dovesti do značajnog porasta razine kalija u serumu. Mora se primjeniti oprez i kad se ramipril daje istodobno s drugim lijekovima koji podižu razinu kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji štedi kalij, slično amiloridu. Stoga se kombinacija ramiprila s prethodno spomenutim lijekovima ne preporučuje. Ako je indicirana istodobna primjena, mora ih se primjenjivati uz oprez i često kontrolirati razinu kalija u serumu.

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može doći do hiperkalijemije. Preporučuje se praćenje razine kalija u serumu.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može doći do hiperkalijemije. Preporučuje se praćenje razine kalija u serumu.

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

Očekuje se povećan rizik od hipotenzije.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge tvari koje mogu utjecati na krvnu sliku

Povećana je vjerojatnost hematoloških reakcija.

Soli litija

ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija pa toksični učinci litija mogu biti jače izraženi. Moraju se kontrolirati razine litija.

Antidijabetici uključujući inzulin

Istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetika može pojačati učinak na snižavanje razine glukoze i povećati rizik od hipoglikemije. Takav se učinak čini vjerojatnijim tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja te u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Istodobna primjena bisoprolola s inzulinom i oralnim antidijabeticima može pojačati učinak na snižavanje razine šećera u krvi. Blokada beta adrenergičkih receptora može prikriti simptome hipoglikemije.

Preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilna kiselina

Primjena lijeka Ramipril/bisoprololfumarat ELC istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-ovi) može oslabiti antihipertenzivni učinak bisoprolola i ramiprila. Nadalje, istodobno liječenje ACE inhibitorima i NSAIL-ovima može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega i hiperkalijemije. Kombinacija se mora primjenjivati oprezno, osobito u starijih osoba. Bolesnici moraju biti odgovarajuće hidrirani te se mora razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon uvođenja konkomitantnog liječenja te povremeno nakon toga.

Racekadotril: mTOR inhibitori

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (mTOR, engl; *Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors*, mTOR inhibitori) (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Triciklički antidepresivi / antipsihotici / anestetici

Istodobna primjena ACE inhibitora s određenim anestheticima, tricikličkim antidepresivima i antipsihoticima može rezultirati dodatnim snižavanjem krvnog tlaka.

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

Simpatomimetici

Beta simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija s bisoprololom može oslabiti učinke oba lijeka.

Simpatomimetici koji djeluju i na beta i na alfa adrenergičke receptore (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacija s bisoprololom može naglasiti vazokonstriksijske učinke tih lijekova posredovane djelovanjem na alfa adrenergičke receptore, koji dovode do porasta krvnog tlaka i egzacerbacije intermitentne klaudikacije. Smatra se da su takve interakcije vjerojatnije uz neselektivne beta-blokatore.

Simpatomimetici mogu oslabiti 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 zatajenje srca smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (usporavanje pulsa i smanjenje minutnog volumena, vazodilatacija). Nagli prekid primjene, osobito prije smanjivanja doze beta-blokatora može povećati rizik od povratne hipertenzije.

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

Utjecaj na vrijeme atrioventrikularnog provođenja i negativni inotropni učinak mogu biti pojačani.

Antagonisti kalcija tipa verapamila i u manjoj mjeri tipa diltiazema

Negativan utjecaj na kontraktilnost i atrioventrikularno provođenje. Intravenska primjena verapamila u bolesnika u kojih je u tijeku liječenje beta-blokatorima može dovesti do jake hipotenzije i atrioventrikularnog bloka.

Antagonisti kalcija tipa dihidropiridina kao što su felodipin i amlodipin

Istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije, a ne može se isključiti ni povećanje rizika od daljnje deterioracije istisne funkcije ventrikula u bolesnika sa zatajenjem srca.

Antiaritmici III skupine (npr. amiodaron)

Učinak na vrijeme atrioventrikularnog provođenja može biti pojačan.

Parasimpatomimetički lijekovi

Istodobna primjena može usporiti atrioventrikularno provođenje i povećati rizik od bradikardije.

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

Istodobna primjena može pojačati sistemske učinke bisoprolola.

Glikozidi digitalisa

Usporavanje srčane frekvencije, usporavanje atrioventrikularnog provođenja.

Meflokin

Povećan rizik od bradikardije.

Inhibitori monoaminooksidaze (osim MAO-B inhibitora)

Pojačan hipotenzivni učinak beta-blokatora, ali i povećan rizik od hipertenzivne krize.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Na temelju postojećih podataka o pojedinim komponentama, lijek Ramipril/bisoprololfumarat ELC ne preporučuje se tijekom prvog trimestra trudnoće, a kontraindiciran je tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Bisoprolol

Bisoprolol ima farmakološke učinke koji mogu štetno djelovati na trudnoću i/ili fetus/novorođenče (smanjena perfuzija placente povezana je s usporenim rastom, intrauterinom smrću, abortusom ili prijevremenim porodom, a u fetusa i novorođenčeta može doći do nuspojava (npr. hipoglikemija i bradikardija)). Ako je liječenje blokatorima beta adrenenergičkih receptora nužno, bolje je primijeniti selektivne blokatore beta-1 adrenergičkih receptora.

Bisoprolol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno. Ako se liječenje bisoprololom smatra neophodnim, mora se pratiti uteroplacentarni protok krvi i rast fetusa. U slučaju

štetnog utjecaja na trudnoću ili fetus mora se razmotriti primjenu drugih lijekova. Novorođenče se mora pažljivo pratiti.

Simptomi hipoglikemije i bradikardije općenito se mogu očekivati unutar prva tri dana.

Ramipril

Epidemiološki dokazi o riziku od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog trimestra trudnoće ne omogućuju donošenje zaključaka, međutim, lagano povećanje rizika ne može se isključiti. Osim ako se nastavak primjene terapije ACE inhibitorima ne smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima ustanovljen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti te po potrebi započeti sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće u ljudi dovodi do fetotoksičnosti (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lubanje) i neonatalne toksičnosti (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). Ako je do izloženosti ACE inhibitorima došlo od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se provjera funkcije bubrega i razvoja lubanje ultrazvukom. Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore se mora pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti i dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Lijek Ramipril/bisoprololfumarat ELC ne preporučuje se tijekom dojenja.

Nije poznato izlučuje li se bisoprolol u majčino mlijeko. Stoga se tijekom primjene bisoprolola dojenje ne preporučuje.

S obzirom da nema dostupnih informacija o primjeni ramiprila tijekom dojenja, ramipril se ne preporučuje, nego se preporučuje zamjensko liječenje s bolje ustanovljenim sigurnosnim profilom za primjenu tijekom dojenja, osobito u slučaju dojenja novorođenčeta ili prematurusa.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju lijeka Ramipril/bisoprololfumarat ELC na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Ramipril/bisoprololfumarat ELC nema izravan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, ali u nekih bolesnika može doći do individualnih reakcija povezanih s niskim krvnim tlakom, osobito na početku liječenja ili nakon promjene lijeka, kao i u kombinaciji s alkoholom. Posljedično tome, sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti narušena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bisoprolola uključuju glavobolju, omaglicu, pogoršanje zatajenja srca, hipotenziju, hladne ekstremitete, mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, proljev, konstipaciju, asteniju i umor.

Sigurnosni profil ramiprila uključuje perzistentan suhi kašalj i reakcije zbog hipotenzije. Ozbiljne nuspojave uključuju angioedem, hiperkalijemiju, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije i neutropeniju/agranulocitozu.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave uočene su pri odvojenom davanju bisoprolola ili ramiprila tijekom kliničkih ispitivanja i/ili tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet, a navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava te prema sljedećoj učestalosti:

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

MedDRA	Nuspojave	Učestalost	
		Bisoprolol	Ramipril
Organski sustav		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
	Hemolitička anemija u bolesnika s urođenim nedostatkom G6PD	-	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (vidjeti dio 4.5)	-	Nepoznato
	Hiperkalijemija, povlači se nakon prekida primjene	-	Često
	Hiponatrijemija	-	Nepoznato
	Anoreksija, smanjen apetit	-	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Promjene raspoloženja	-	Manje često
	Poremećaji spavanja	Manje često	Manje često
	Depresija	Manje često	-
	Noćne more, halucinacije	Rijetko	-
	Konfuzija	-	Vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često	Često
	Omaglica	Često	Često
	Vrtoglavica	-	Manje često
	Disgeuzija	-	Manje često
	Parestezije	-	Manje često
	Somnolencija	-	Manje često
	Ishemija mozga, uključujući ishemijski moždani udar i tranzitornu ishemijsku ataku	-	Nepoznato
	Sinkopa	Rijetko	Često
Poremećaji oka	Poremećaj vida	-	Manje često
	Smanjeno stvaranje suza (potrebno uzeti u obzir ako bolesnik nosi leće)	Rijetko	-
	Konjunktivitis	Vrlo rijetko	Rijetko
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	-	Rijetko
	Poremećaji sluha	Rijetko	Rijetko

MedDRA	Nuspojave	Učestalost	
Srčani poremećaji	Palpitacije	-	Manje često
	Tahikardija	-	Manje često
	Bradikardija	Vrlo često	-
	Pogoršanje zatajenja srca	Često	-
	poremećaji atrioventrikularnog provođenja	Manje često	-
	Aritmija	-	Manje često
	Angina pectoris	-	Manje često
	Infarkt miokarda moguće nastao zbog pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	-	Manje često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija i učinci povezani s hipotenzijom	Često	Često
	Osjećaj hladnoće ili utrnulosti ekstremiteta	Često	-
	Ortostatska hipotenzija	Manje često	Često
	Vaskulitis	-	Rijetko
	Navale crvenila	-	Manje često
	Raynaudov fenomen	-	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	-	Često
	Dispneja	-	Često
	Bronhospazam, uključujući pogoršanje astme	Manje često	Manje često
	Bronhitis	-	Često
	Sinusitis	-	Često
	Nosna kongestija	-	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu	Često	Često
	Konstipacija	Često	Manje često
	Proljev	Često	Često
	Mučnina	Često	Često
	Povraćanje	Često	Često
	Dispepsija	-	Često
	Suha usta	-	Manje često
	Pankreatitis	-	Vrlo rijetko
	Aftozni stomatitis	-	Nepoznato
	Glositis	-	Rijetko
Poremećaji jetre i	Hepatitis, citolitički ili kolestatski	Rijetko	Nepoznato

MedDRA	Nuspojave	Učestalost	
žuči	Povišena razina jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina	-	Manje često
	Kolestatska žutica	-	Rijetko
	Hepatoćelularno oštećenje	-	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	-	Često
	Svrbež	-	Manje često
	Angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4)	-	Manje često
	Urtikarija	-	Rijetko
	Reakcije fotoosjetljivosti	-	Vrlo rijetko
	Hiperhidroza	-	Manje često
	Reakcije preosjetljivosti (svrbež, navala crvenila, osip)	Rijetko	-
	Pogoršanje psorijaze	-	Nepoznato
	Multiformni eritem	-	Nepoznato
	Toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom	-	Nepoznato
	Psorijaza, pemfigoid ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	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 izlučivanje urina	-	Manje često
	Pogoršanje prethodno postojeće proteinurije	-	Manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Eretilna disfunkcija	-	Manje često
	Poremećaji potencije	Rijetko	-
	Oslabljen libido	-	Manje često
	Ginekomastija	-	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često	Često
	Umor	Često	Često
	Bol u prsištu	-	Često

MedDRA	Nuspojave	Učestalost	
	Periferni edem	-	Manje često
	Pireksija	-	Manje često
Pretrage	Povišena razina ureje u krvi	-	Manje često
	Povišena razina kreatinina u krvi	-	Manje često
	Povišena razina jetrenih enzima	Rijetko	Manje često
	Povišena razina bilirubina u krvi	-	Manje često
	Povišena razina triglicerida	Rijetko	-
	Sniženi hemoglobin i hematokrit (vidjeti dio 4.4)	-	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povišena razina antinuklearnih protutijela	-	Nepoznato
Endokrini poremećaji	Sindrom neprimjerenog 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 Ramipril/bisoprololfumarat ELC u ljudi.

Bisoprolol

Simptomi

Općenito su najčešći znakovi koji se očekuju kod predoziranja beta-blokatorom bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna insuficijencija srca i hipoglikemija. Dosad je prijavljeno nekoliko slučajeva predoziranja bisoprololom (maksimalna doza: 2000 mg) u bolesnika koji su imali hipertenziju i/ili koronarnu bolest srca, koji su se prezentirali bradikardijom i/ili hipotenzijom, a svi su se bolesnici oporavili. Osjetljivost na jednokratnu veliku dozu bisoprolola je jako različita između pojedinaca, a bolesnici sa zatajenjem srca vjerojatno su jako osjetljivi.

Zbrinjavanje

Ako dođe do predoziranja liječenje bisoprololom se mora prekinuti i uvesti suportivno i simptomatsko liječenje. Ograničeni podaci pokazuju da se bisoprolol teško uklanja dijalizom. Na temelju očekivanog farmakološkog djelovanja i preporuka za druge beta-blokatore, ovisno o kliničkoj situaciji, moraju se razmotriti sljedeće općenite mjere.

Bradikardija: Intravenska primjena atropina. Ako odgovor nije adekvatan, oprezno se može primijeniti izoprenalin ili neki drugi lijek s pozitivnim kronotropnim učinkom. U nekim slučajevima može biti potrebno postavljanje elektrostimulatora transvenskim putem.

Hipotenzija: Moraju se primijeniti intravenske otopine tekućine i vazopresori. Može biti korisna intravenska primjena glukagona.

AV blok (drugog ili trećeg stupnja): Bolesnike se mora pažljivo pratiti i liječiti infuzijom izoprenalina ili transvenskim postavljanjem srčanog elektrostimulatora.

Akutno pogoršanje zatajenja srca: Intravenska primjena diuretika, inotropnih lijekova, vazodilatatora.
Bronhospazam: Primjena bronhodilatatora kao što su izoprenalin, beta-2 simpatomimetici i/ili aminofilin.
Hipoglikemija: Intravenska primjena glukoze.

Ramipril

Simptomi

Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati pretjeranu perifernu vazodilataciju (uz izraženu hipotenziju, šok), bradikardiju, poremećaje elektrolita i zatajenje bubrega.

Zbrinjavanje

Bolesnika se mora pažljivo pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Preporučene mjere uključuju primarnu detoksifikaciju (lavaža želuca, primjena adsorbensa) i mjere za uspostavu hemodinamske stabilnosti, uključujući primjenu alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, hemodijalizom se slabo uklanja iz cirkulacije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Bisoprolol

Bisoprolol je visokoselektivan blokator beta-1 adrenergičkih receptora, nema intrinzičnu stimulacijsku aktivnost ni značajan utjecaj na stabilnost membrane. Ima samo nizak afinitet prema beta-2 receptorima glatkih mišića bronha i krvnih žila, kao i prema beta-2 receptorima povezanim s regulacijom metabolizma. Stoga se obično ne očekuje utjecaj bisoprolola na otpor dišnih puteva niti na metaboličke procese posredovane beta-2 receptorima. Bisoprolol zadržava beta-1 selektivnost i u rasponu doza većem od terapijskog.

Ramipril

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: enzim angiotenzin konvertaza, kininaza II). U plazmi i tkivu ovaj enzim katalizira pretvorbu angiotenzina I u djelatnu vazokonstriktorsku tvar, angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikinina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikinina dovode do vazodilatacije.

S obzirom da angiotenzin II potiče i izlučivanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje lučenja aldosterona. Prosječan odgovor na monoterapiju ACE inhibitorom bio je slabiji u bolesnika crne (afro-karipske) rase s hipertenzijom (obično populacija hipertoničara s niskom razinom renina) nego u ostalih bolesnika.

Farmakodinamički učinci

Bisoprolol

Bisoprolol nema značajnih negativnih inotropnih učinaka.

Bisoprolol postiže maksimalne učinke 3 do 4 sata nakon primjene. Zbog poluvijeka od 10 do 12 sati bisoprolol djeluje 24 sata.

Maksimalni učinci bisoprolola na snižavanje krvnog tlaka općenito se postižu nakon 2 tjedna.

Pri kratkotrajnoj primjeni u bolesnika s koronarnom bolešću srca bez kroničnog zatajenja srca bisoprolol usporava srčanu frekvenciju i smanjuje udarni volumen, a time i minutni volumen i potrošnju kisika. Kod dugotrajne primjene početno povišen periferni otpor opada. Predloženi mehanizam djelovanja u podlozi antihipertenzivnih učinaka beta-blokatora je smanjenje aktivnosti renina u plazmi.

Bisoprolol smanjuje simpatičko-adrenergički odgovor blokiranjem srčanih beta adrenergičkih receptora. To dovodi do usporavanja srčane frekvencije i smanjenja kontraktilnosti uzrokujući smanjenje potrošnje kisika u miokardu, što je poželjan učinak u slučaju angine uzrokovane koronarnom bolešću srca.

Ramipril

Hipertenzija

Primjena ramiprila uzrokuje izraženo smanjenje perifernog arterijskog otpora. Općenito nema velikih promjena bubrežnog protoka i brzine glomerularne filtracije. Primjena ramiprila u bolesnika s hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju bez kompenzatornog porasta srčane frekvencije.

U većine bolesnika početak učinka antihipertenzivnog djelovanja jednokratne doze postaje uočljiv 1 do 2 sata nakon peroralne primjene. Vršni učinak jednokratne doze obično se dosegne 3 do 6 sati nakon peroralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Maksimalni antihipertenzivni učinak kontinuiranog liječenja ramiprilom općenito se postiže nakon 3 do 4 tjedna. Dokazano je da je antihipertenzivni učinak održan tijekom dugotrajne terapije u trajanju od 2 godine.

Nagli prekid primjene ramiprila ne uzrokuje nagao i pretjeran povratni porast krvnog tlaka.

Zatajenje srca

Uz uobičajenu terapiju diureticima i, po potrebi, srčanim glikozidima, za ramipril se pokazalo da je učinkovit u bolesnika sa zatajenjem srca II do IV stupnja prema klasifikaciji New York Heart Association (NYHA). Lijek ima korisne učinke na srčanu hemodinamiku (smanjenje tlakova punjenja lijevog i desnog ventrikula, smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora, povećanje minutnog volumena i poboljšani srčani indeks). Također smanjuje neuroendokrinu aktivaciju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Bisoprolol

U ispitivanje CIBIS II bilo je uključeno 2647 bolesnika. Od njih je 83% (n = 2202) imalo zatajenje srca III stupnja, a 17% (n = 445) zatajenje srca IV stupnja prema NYHA klasifikaciji. Bolesnici su imali stabilno simptomatsko sistoličko zatajenje srca (ejekcijska frakcija < 35%, mjereno ultrazvukom). Ukupna smrtnost smanjila se sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje 34%). Uočeno je smanjenje učestalosti iznenadne smrti (3,6% naspram 6,3%, relativno smanjenje 44%) te smanjenje broja epizoda zatajenja srca za koje je bila potrebna hospitalizacija (12% naspram 17,6%, relativno smanjenje 36%). Konačno, pokazalo se i značajno poboljšanje funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tijekom uvođenja i titracije doze bisoprolola uočene su hospitalizacije zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), ali one nisu bile učestalije nego u skupini koja je primala placebo (0%; 0,3% i 6,74%). Broj smrtonosnih i onesposobljavajućih moždanih udara tijekom cijelog razdoblja ispitivanja bio je 20 u skupini bolesnika koji su primali bisoprolol i 15 u skupini bolesnika koji su primali placebo.

U ispitivanje CIBIS III bilo je uključeno 1010 bolesnika u dobi ≥ 65 godina s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca (II ili III stupanj prema NYHA klasifikaciji) i ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula $\leq 35\%$ koji prethodno nisu bili liječeni ACE inhibitorima, beta-blokatorima niti blokatorima receptora angiotenzina. Bolesnici su bili liječeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила tijekom 6 do 24 mjeseca nakon početnih 6 mjeseci liječenja samo bisoprololom ili samo enalaprilom. Pokazala se tendencija prema većoj učestalosti pogoršanja kroničnog zatajenja srca kada se tijekom početnih 6 mjeseci liječenja primjenjivao bisoprolol. Neinferiornost liječenja najprije bisoprololom u odnosu na liječenje najprije enalaprilom nije dokazana u analizama prema protokolu iako su te dvije strategije početnog liječenja kroničnog zatajenja srca na kraju ispitivanja pokazale sličnu učestalost kombinirane primarne mjere ishoda, smrti i hospitalizacije, (32,4% u skupni liječenoj najprije bisoprololom naspram 33,1% u skupini liječenoj najprije enalaprilom, populacija prema protokolu). Ispitivanje pokazuje da se bisoprolol može primjenjivati i u starijih bolesnika s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca.

Ramipril

Hipertenzija

Antihipertenzivna djelotvornost ramiprila potvrđena je velikim nekomparativnim ispitivanjima provedenima u općoj praksi kao i u strože kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Približno 85% bolesnika s blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom dobro je odgovorilo na liječenje ramiprilom u dozi od 2,5 ili 5 mg na dan. Učestalost odgovora na monoterapiju ramiprilom niža je u bolesnika s teškom hipertenzijom (oko 40%) iako se učinak snižavanja krvnog tlaka može pojačati dodavanjem diuretika. Kombinacija ACE inhibitora i tiazida također smanjuje rizik od hipokalijemije koju izaziva liječenje diureticima.

Kada se jednokratna peroralna doza ramiprila od 2,5 do 20 mg primijeni u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom sistolički i dijastolički krvni tlak snižavaju se ovisno o dozi, bez utjecaja na normalno cirkadijano kretanje krvnog tlaka i srčane frekvencije. Antihipertenzivni odgovor bio je najveći nakon 4 te do 8 sati i još uvijek uočljiv 24 sata nakon doziranja.

Antihipertenzivna djelotvornost ramiprila očuvana je u bolesnika sa šećernom bolesti, a podaci pokazuju da lijek ima koristan učinak na smanjenje izlučivanja albumina urinom u dijabetičara s nefropatijom.

Ramipril smanjuje hipertrofiju lijevog ventrikula.

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

Zatajenje srca

Korisni učinci ramiprila kod zatajenja srca uključuju:

- smanjeno tlačno opterećenje, što povećava udarni volumen ventrikula i ejekcijsku frakciju,
- smanjeno volumno opterećenje, što smanjuje plućnu i sistemsku kongestiju i edeme,
- poboljšanje omjera opskrbe i potrebe za kisikom primarno putem smanjenja potrebe zbog smanjenja tlačnog i volumnog opterećenja,
- prevencija štetnog remodeliranja srca koje potiče angiotenzin II.

U bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca, jednokratna peroralna doza ramiprila od 5 mg ili 10 mg ima koristan učinak na smanjenje volumnog i tlačnog opterećenja s refleksnim porastom minutnog volumena.

Ramipril se pokazao djelotvornim u bolesnika nakon infarkta miokarda jer pomaže smanjiti štetno remodeliranje srca do kojeg dolazi nakon infarkta. U velikom ispitivanju djelotvornosti ramiprila kod akutnog infarkta (AIRE; engl. *Acute Infarction Ramipril Efficacy*) pokazalo se da ramipril u dozi od 5 mg ili 10 mg na dan značajno smanjuje rizik od smrti bilo kojeg uzroka za 27% u bolesnika s kliničkim dokazima zatajivanja srca nakon akutnog infarkta miokarda. Koristan učinak ramiprila primijećen je nakon 30 dana liječenja i bio je veći u bolesnika s većim oštećenjem ventrikula nakon infarkta.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti / nefroprotekcija

Provedeno je placebo kontrolirano ispitivanje preventivnog učinka (ispitivanje HOPE) u 9200 bolesnika kojima je uz standardnu terapiju dodan ramipril. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti nakon aterotrombotske kardiovaskularne bolesti (koronarna bolest srca, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u anamnezi) ili sa šećernom bolesti i još najmanje jednim dodatnim rizičnim faktorom (potvrđena mikroalbuminurija, hipertenzija, povišena razina ukupnog kolesterola, niska razina lipoproteina velike gustoće ili pušenje cigareta).

Ispitivanje je pokazalo da ramipril statistički značajno smanjuje učestalost infarkta miokarda, smrti zbog kardiovaskularnih uzroka i moždanog udara, samostalno ili kombinirano (kombinirani primarni događaji).

Podaci o dvostrukoj blokadi renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava iz kliničkih ispitivanja

Primjena kombinacije ACE inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II ispitana je u dva velika, randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET; (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D; (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).

Ispitivanje ONTARGET provedeno je u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću ili šećernom bolesti tipa 2 s dokazima oštećenja pogođenih organa u anamnezi. Ispitivanje VA NEPHRON-D provedeno je u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala značajan koristan učinak na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a uočen je veći rizik od hiperkalijemije, akutnog zatajenja bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

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

Ispitivanje ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) ustrojeno je da bi se ispitala korist od dodavanja aliskirena uz standardnu terapiju ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je prekinuto ranije zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su oboje brojčano učestaliji u skupini bolesnika koji su primali aliskiren nego u skupini bolesnika koji su primali placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji koji su ih pratili (hiperkalijemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) bili su češće prijavljeni u skupini bolesnika koji su primali aliskiren nego u skupini bolesnika koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u koje su uključena 244 pedijatrijska bolesnika s hipertenzijom (73% primarna hipertenzija) u dobi od 6 do 16 godina, bolesnici su primali malu, srednju ili veliku dozu ramiprila kako bi se postigle koncentracije ramiprilata u plazmi koje odgovaraju onima pri rasponu doza od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg u odraslih prema tjelesnoj težini. Na kraju 4. tjedna ramipril nije bio učinkovit po pitanju mjere ishoda snižavanja sistoličkog krvnog tlaka, ali je snizio dijastolički krvni tlak uz najveću dozu. I srednje i velike doze ramiprila značajno su snizile i sistolički i dijastolički krvni tlak u djece s potvrđenom hipertenzijom.

Ovaj učinak nije se pokazao u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s povećanjem doza i prekidom primjene u trajanju od 4 tjedna s 218 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 16 godina (75% primarna hipertenzija) u kojem je došlo do malog povratnog porasta dijastoličkog i sistoličkog tlaka, ali ne i statistički značajnog povratka na početne vrijednosti, uz sve tri ispitivane razine doza [mala doza (0,625 mg – 2,5 mg), srednja doza (2,5 mg – 10 mg) ili velika doza (5 mg – 20 mg)] ramiprila prema tjelesnoj težini. Ramipril nije pokazao linearnost doze i odgovora u ispitivanoj pedijatrijskoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Bisoprolol

Apsorpcija

Bisoprolol se iz probavne cijevi apsorbira gotovo u potpunosti (> 90%), a s obzirom na slab metabolizam prvog prolaska kroz jetru (približno 10 – 15%) bioraspoloživost nakon peroralne primjene iznosi 85 – 90%. Hrana ne utječe na bioraspoloživost. Vršna koncentracija u plazmi postiže se unutar 2 – 3 sata. Međutim, prijavljeno je i da brzina i opseg apsorpcije bisoprolola u crijevima jako ovise o pH vrijednosti te da mogu varirati.

Nakon peroralne primjene 10 mg bisoprololfumarata u zdravih ispitanika natašte, srednja vrijednost vršne koncentracije bisoprolola u plazmi (C_{max}) od približno 31,86 ng/ml postiže se unutar približno 2 sata (T_{max}).

Distribucija

Volumen distribucije je 3,2 l/kg. Vežanje bisoprolola na proteine plazme iznosi oko 30%, a omjer metabolizma u jetri i izlučivanja putem bubrega je 1:1.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da se bisoprolol brzo distribuira po cijelom organizmu, ali da slabo prolazi kroz posteljicu te da lijek prelazi krvno-moždanu barijeru samo u manjoj mjeri u usporedbi s metoprololom i propranololom.

Biotransformacija

Bisoprolol je umjereno topiv u lipidima. Samo umjereno podliježe metabolizmu u jetri. U metabolizmu bisoprolola pronađeni su samo oksidativni putevi, bez naknadne konjugacije. Metabolizira se u inaktivne metabolite primarno putem CYP3A4. Također se metabolizira putem CYP2D6, što se ne čini klinički značajnim. Nakon O-dealkilacije slijedi oksidacija u tri metabolita u obliku karboksilnih kiselina. Ta tri metabolita nemaju antagonističku aktivnost na beta adrenergičke receptore u ljudi. Metabolizam lijeka u ljudi nije stereoselektivan i nije podložan polimorfizmu gena važnih za oksidaciju tipa debriskina. Približno 50% doze bisoprolola izlučuje se nepromijenjeno urinom, a jednako toliko se metabolizira u jetri. Osim toga, s obzirom da se bisoprolol ne izlučuje pretežno putem jetre, nakon peroralne primjene jetreni klirens mu je umjeren, a stoga je i učinak prvog prolaska kroz jetru malen (≤ 10%).

Eliminacija

Bisoprolol se izlučuje iz organizma na dva načina. 50% se metabolizira u jetri u inaktivne metabolite koji se zatim izlučuju bubrezima. Preostalih 50% izlučuje se bubrezima u nemetaboliziranom obliku. Manje od 2% doze pronađeno je u fecesu. Ukupni klirens je približno 15 l/h. Poluvijek u plazmi od 10 – 12 sati, omogućuje 24 - satni učinak nakon primjene doze jedanput na dan. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega poluvijek eliminacije iz plazme povećava se na oko 18 sati, a u bolesnika s cirozom jetre na oko 13 sati.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika bisoprolola je linearna i ne ovisi o dobi. Koncentracija u plazmi proporcionalna je primijenjenoj dozi u rasponu doza od 5 do 20 mg.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetički parametri ispitivani su u 18 bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, uključujući cirozu. Poluvijek eliminacije T_{1/2} nakon 7 dana liječenja dozom od 10 mg bisoprolola na dan bio je 13,5 sati, a vršna koncentracija u serumu bila je 62 g/l (36 g/l u zdravih ispitanika). To nije dovelo do klinički značajnih promjena farmakodinamičkih parametara.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bolesnici na dijalizi koji su primali 2,5 mg ili 5 mg bisoprolola na dan zbog hipertenzije praćeni su tijekom 12 tjedana. Farmakokinetički parametri uspoređeni su s onima u kontrolnoj skupini zdravih ispitanika. U usporedbi s parametrima u skupini dobrovoljaca, poluvijek eliminacije lijeka, T_{1/2}, bio je značajno produljen u danima bez dijalize. Vrijednost C_{max} u bolesnika koji su primali dozu od 2,5 mg bisoprolola bila je gotovo jednaka vrijednosti C_{max} u zdravih dobrovoljaca koji su primali dozu od 5 mg.

Oralni klirens bisoprolola pozitivno korelira s klirensom kreatinina, što ukazuje da je funkcija bubrega djelomično odgovorna za varijabilnost farmakokinetike bisoprolola među pojedincima.

Starije osobe

Farmakokinetika bisoprolola u starijih osoba ne mijenja se u klinički značajnoj mjeri. Prilagodba doze zbog dobi bolesnika nije potrebna.

Bolesnici sa zatajenjem srca

U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (III stupanj prema NYHA klasifikaciji) razina bisoprolola u plazmi je viša i poluvijek duži u usporedbi s onima u zdravih dobrovoljaca. Maksimalna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže pri dnevnoj dozi od 10 mg iznosi 64 ± 21 ng/ml, a poluvijek 17 ± 5 sati.

Ramipril

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz probavne cijevi i vršna koncentracija ramiprila u plazmi postiže se unutar jednog sata. Na temelju prikupljanja iz urina, ukupna apsorpcija je najmanje 56% i ne ovisi značajno o prisutnosti hrane u probavnoj cijevi. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon peroralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%.

Vršna koncentracija ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi, postiže se 2 do 4 sata nakon uzimanja ramiprila. Koncentracija ramiprilata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene uobičajenih doza ramiprila jedanput na dan postiže se otprilike četvrtog dana liječenja.

Distribucija

Otprilike 73% ramiprila veže se za proteine u serumu, kao i 56% ramiprilata.

Ramiprilat se veže na enzim angiotenzin konvertazu s visokim afinitetom pri koncentracijama sličnima koncentraciji tog enzima i polako se uspostavlja ravnoteža. Ramipril se brzo uklanja iz krvi i distribuira u različita tkiva, s postizanjem značajno većih koncentracija ramiprila u jetri, bubrezima i plućima nego u krvi. Volumen distribucije iznosi oko 90 l, a relativni volumen distribucije ramiprilata oko 500 l.

Biotransformacija

Ramipril se gotovo potpuno metabolizira karboksilesterazama u aktivni metabolit ramiprilat te u diketopiperazinski ester, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata, koji su svi inaktivni.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene ramiprila otprilike 60% ishodišnog lijeka i njegovih metabolita izluči se urinom, a otprilike 40% fecesom. Lijek prikupljen iz fecesa može obuhvaćati i bilijarno izlučivanje metabolita i/ili neapsorbiran lijek. Manje od 2% primijenjene doze lijeka prikupljenog u urinu je izvorni ramipril.

Metaboliti se primarno izlučuju putem bubrega. Koncentracija ramiprilata u plazmi opada u tri faze. U fazi brzog početnog opadanja zbog distribucije lijeka poluvijek iznosi od 2 do 4 sata. Zbog potentnog vezanja na angiotenzin konvertazu i spore disocijacije od enzima, ramiprilat pokazuje dvije faze eliminacije. U prividnoj fazi eliminacije poluvijek je 9 do 18 sati, a u terminalnoj fazi eliminacije poluvijek je produljen na > 50 sati. Poluvijek ramiprilata nakon primjene jednokratne doze od 10 mg ramiprila u zdravih dobrovoljaca procijenjen je na 1,1 do 4,5 sati tijekom početne faze brze distribucije te na 110 sati tijekom faze spore eliminacije.

Nakon višekratne primjene doza ramiprila jedanput na dan, efektivni poluvijek koncentracija ramiprilata bio je 13 do 17 sati za doze od 5 do 10 mg i dulji za manje doze od 1,25 do 2,5 mg. Ta razlika povezana je s kapacitetom saturacije enzima za vezanje ramiprilata. Koncentracija ramiprila i ramiprilata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene uobičajenih doza ramiprila jedanput na dan postiže se otprilike drugog do četvrtog dana liječenja. Ne očekuje se značajno nakupljanje ramiprilata uz ponavljano doziranje jedanput na dan u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Linearnost/nelinearnost

Ispitivanja su pokazala da je maksimalna koncentracija ramiprilata u serumu izravno povezana s dozom. Čini se da su ukupna apsorpcija ramiprila i hidroliza do ramiprilata slične u rasponu doza od 5 do 50 mg s obzirom da je maksimalna koncentracija ramiprilata u plazmi linearno povezana s dozom ramiprila u tom rasponu. Blaga 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 upućivala na bilo kakav klinički značaj.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2)

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre metabolizam ramiprila u ramiprilat bio je usporen zbog slabije aktivnosti jetrenih esteraza pa su razine ramiprila u plazmi u tih bolesnika bile povišene. Vršne koncentracije ramiprilata u tih bolesnika ipak se nisu razlikovale od onih u ispitanika s normalnom funkcijom jetre.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2)

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega izlučivanje ramiprilata putem bubrega je usporeno, a bubrežni klirens ramiprilata proporcionalno je povezan s klirensom kreatinina. To rezultira povišenom koncentracijom ramiprilata u plazmi koja opada sporije nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega.

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se prilagodba doze na temelju klirensa kreatinina.

Laktacija

Nakon jednokratne peroralne doze ramiprila, razine ramiprila i njegovih metabolita u majčinom mlijeku bile su nemjerljive. Međutim, učinak višekratnog doziranja nije poznat.

Starije osobe

U ispitivanju farmakokinetike jednokratnih doza provedenom u ograničenog broja starijih bolesnika pokazalo se da su vršne razine ramiprilata i AUC ramiprilata više u starijih bolesnika. Prosječna vršna koncentracija i poluvijek ramiprila u serumu bile su malo više u starijih nego u mlađih dobrovoljaca. Izlučivanje urinom nije se razlikovalo od onog u mlađih dobrovoljaca. Stoga su farmakokinetički podaci za ramipril i ramiprilat u gerijatrijskih bolesnika (u dobi od 65 do 67 godina) bili slični odgovarajućim podacima u mlađih, zdravih ispitanika. Međutim, prijavljene su i više koncentracije ramiprilata u cirkulaciji u starijih dobrovoljaca (srednja vrijednost dobi 77 godina, raspon od 61 do 84 godine) u usporedbi s mlađim dobrovoljcima (raspon dobi od 21 do 30 godina) unatoč prividno normalnoj funkciji bubrega.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ramiprila ispitan je u 30 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom u dobi od 2 do 16 godina i tjelesne težine ≥ 10 kg. Nakon primjene doza od 0,05 do 0,2 mg/kg ramipril se brzo i u velikoj mjeri metabolizirao u ramiprilat. Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi postignute su unutar 2 do 3 sata. Klirens ramiprilata visoko korelira s logaritmom tjelesne težine ($p < 0,01$) kao i s dozom ($p < 0,001$). Klirens i volumen distribucije rasli su s porastom dobi djece u svakoj doznoj skupini. Dozom od 0,05 mg/kg u djece postignuta je razina izloženosti usporediva s onom u odraslih liječenih dozom ramiprila od 5 mg. Doza od 0,2 mg/kg u djece dovela je do razina izloženosti većih od onih pri primjeni maksimalne preporučene doze od 10 mg na dan u odraslih.

Bolesnici sa zatajenjem srca

Farmakokinetika ramiprila ispitivana je u bolesnika s teškim zatajenjem srca (III/IV stupanj prema NYHA klasifikaciji) nakon jednokratne peroralne doze od 5 mg. Maksimalna razina ramiprila u plazmi bila je $57,0 \pm 26,8$ ng/ml nakon 1,4 sata, a $t_{1/2}$ je bio $2,4 \pm 1,2$ sata. Vršna razina ramiprilata bila je $27,9 \pm 24$ ng/ml nakon 4,6 sati, a $t_{1/2}$ aktivne tvari bio je $6 \pm 4,2$ sata. Ukupno je u urinu prikupljeno prosječno $39 \pm 17,5\%$ ramiprila i metabolita unutar 96 sati. U svih bolesnika uočena je 95 %-tna inhibicija aktivnosti angiotenzin konvertaze, a 80% inhibicije trajalo je 24 sata. Razine lijeka i aktivnog metabolita bile su više i ostale su duže mjerljive, s ravnomjernijom inhibicijom aktivnosti angiotenzin konvertaze nego što je prijavljeno u zdravih dobrovoljaca. Stvaranje aktivnog metabolita, ramiprilata, nije bilo smanjeno, ali je bilo usporeno. Ti rezultati pokazuju da za ove bolesnike može biti prikladna mala doza uz individualnu titraciju, s nižim početnim dozama (1,25 mg do 2,5 mg), te da doze veće od 5 mg rijetko mogu biti potrebne.

Rasa

Antihipertenzivni učinak inhibitora enzima angiotenzin konvertaze općenito je slabiji u bolesnika crne rase nego u ostalih bolesnika (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 kancerogenog potencijala. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti bisoprolola nisu pokazala učinak na plodnost ni na neki drugi aspekt reprodukcije.

Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol je u visokim dozama pokazivao maternalnu (smanjen unos hrane i manja tjelesna težina) te embriofetalnu toksičnost (povećana incidencija resorpcije, smanjenje porođajne težine potomstva, kašnjenje u tjelesnom razvoju), ali nije bio teratogen.

Ramipril

Peroralna primjena ramiprila nije dovela do akutne toksičnosti u glodavaca i pasa. Ispitivanja koja su uključivala dugoročnu peroralnu primjenu provedena su na štakorima, psima i majmunima. U te tri vrste uočeni su poremećaji razina elektrolita u plazmi i promjene u krvnoj slici. Zbog farmakodinamičke aktivnosti ramiprila zabilježeno je znatno povećanje jukstaglomerularnog aparata u pasa i majmuna uz dnevne doze od 250 mg/kg na dan. Štakori su podnosili dnevne doze od 2 mg/kg na dan, psi od 2,5 mg/kg na dan, a majmuni od 8 mg/kg na dan bez štetnih učinaka. Ireverzibilno oštećenje bubrega zapaženo je u vrlo mladih štakora koji su primili jednu dozu ramiprila.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima, kunićima i majmunima nisu pokazala nikakva teratogena svojstva.

Plodnost nije bila narušena ni u mužjaka ni u ženki štakora.

Primjena ramiprila u dnevnoj dozi od 50 mg/kg tjelesne težine ili većoj u ženki štakora tijekom fetalnog razdoblja i laktacije dovela je do ireverzibilnog oštećenja bubrega (proširenje bubrežne nakapnice) u potomstva.

Opsežna ispitivanja mutagenosti, u kojima je korišteno nekoliko sustava testova, nisu pokazala da ramipril ima mutagena ili genotoksična svojstva.

Procjena rizika za okoliš

Ramipril/bisoprololfumarat ELC sadrži poznate djelatne tvari, bisoprolol i ramipril. Lijek Ramipril/bisoprololfumarat ELC propisivat će se kao zamjena za odvojene doze bisoprolola i ramiprila, tako da neće doći do veće izloženosti okoliša.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

laktoza hidrat
poli(vinilni alkohol)
karmelozanatrij, umrežena (E 468)
natrijev stearilfumarat
celuloza, mikrokristalična
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
krosopovidon tip A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica AquaPolish P žuta:

hipromeloza (E 464)
hidroksipropilceluloza (E 463)
trigliceridi, srednje duljine lanca
talk (E 553b)
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti (E 172)

Ovojnica kapsule:

titanijev dioksid (E 171)
želatina
željezov oksid, crveni (E 172) – [u kapsulama 10 mg/10 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 5 mg/2,5 mg]
željezov oksid, žuti (E 172) – [u kapsulama 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]
kinolin, žuti (E 104) – [u kapsulama 5 mg/2,5 mg; 2,5 mg/2,5 mg; 2,5 mg/1,25 mg]

Tinta za označivanje:

šelak (E 904)
željezov oksid, crni (E 172)
propilenglikol
amonijak, koncentrirana otopina
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Kapsule 5 mg/2,5 mg; 2,5 mg/2,5 mg; 2,5 mg/1,25 mg
24 mjeseca.

Kapsule 10 mg/10 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/5 mg
30 mjeseci.

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

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ELC Group s.r.o.
Pobřežní 394/12, Karlin,
186 00 Prag 8
Češka Republika

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

Ramipril/bisoprololfumarat ELC 2,5 mg/1,25 mg tvrde kapsule: HR-H-223012404
Ramipril/bisoprololfumarat ELC 2,5 mg/2,5 mg tvrde kapsule: HR-H-360914305
Ramipril/bisoprololfumarat ELC 5 mg/2,5 mg tvrde kapsule: HR-H-651177717
Ramipril/bisoprololfumarat ELC 5 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-205482262
Ramipril/bisoprololfumarat ELC 10 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-944931721
Ramipril/bisoprololfumarat ELC 10 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-127461474

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

30. kolovoza 2022./ -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

30.10.2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici naziv nadležnog tijela države članice Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica (www.halmed.hr)