

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ramebexil 2,5 mg/5 mg
Ramebexil 5 mg/5 mg
Ramebexil 10 mg/5 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ramebexil 2,5 mg/5 mg

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 5 mg nebivololu (vo forme nebivolólium–chloridu).

Ramebexil 5 mg/5 mg

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a 5 mg nebivololu (vo forme nebivolólium–chloridu).

Ramebexil 10 mg/5 mg

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a 5 mg nebivololu (vo forme nebivolólium–chloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Ramebexil 2,5 mg/5 mg

Tvrdá želatínová kapsula so žltým telom s označením 2,5+5 a modrým priehľadným viečkom (zelené sfarbenie v mieste spojenia viečka a tela kapsuly); veľkosť kapsuly č. 1 (dĺžka približne 19,4 mm); obsahom je biely alebo takmer biely prášok a biela alebo takmer biela tableta.

Ramebexil 5 mg/5 mg

Tvrdá želatínová kapsula s oranžovým telom s označením 5+5 a modrým priehľadným viečkom (tmavozelené sfarbenie v mieste spojenia viečka a tela kapsuly); veľkosť kapsuly č. 1 (dĺžka približne 19,4 mm); obsahom je biely alebo takmer biely prášok a biela alebo takmer biela tableta.

Ramebexil 10 mg/5 mg

Tvrdá želatínová kapsula s tmavočerveným telom s označením 10+5 a modrým priehľadným viečkom (tmavomodré sfarbenie v mieste spojenia viečka a tela kapsuly); veľkosť kapsuly č. 1 (dĺžka približne 19,4 mm); obsahom je biely alebo takmer biely prášok a biela alebo takmer biela tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ramebexil je indikovaný na:

- liečbu esenciálnej hypertenzie a/alebo chronického srdcového zlyhávania a/alebo ochorenia koronárnych artérií ako substitučná terapia u dospelých pacientov, ktorí sú adekvátne kontrolovaní súbežne podávaným nebivololom a ramiprilom v rovnakých dávkach ako v tejto kombinácii, ale ako oddelené lieky.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Môže sa odporučiť individuálna titrácia dávky jednotlivých liečiv.

Ak je to z klinického hľadiska vhodné, je možné zvážiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu. Zvyčajná dávka je jedna kapsula jedenkrát denne.

Pacienti majú byť stabilizovaní na nebivolole a ramiprile v rovnakej sile dávky počas najmenej 4 týždňov.

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná na začatie liečby.

Ak je potrebná úprava dávkovania, má sa vykonať s jednotlivými zložkami lieku.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Aby sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek stanovila optimálna počiatočná a udržiavacia dávka, dávka sa má upraviť individuálne samostatnou titráciou dávok jednotlivých zložiek ramiprilu a nebivololu.

Denná dávka ramiprilu u pacientov s poruchou funkcie obličiek má vychádzať z klírensu kreatinínu (pozri časť 5.2):

klírens kreatinínu	Odporúčaná dávka
≥ 60 ml/min	Nie je potrebná úprava počiatočnej dávky (2,5 mg/deň), maximálna denná dávka ramiprilu je 10 mg.
30 – 60 ml/min	Nie je potrebná úprava počiatočnej dávky (2,5 mg/deň), maximálna denná dávka ramiprilu je 5 mg.
10 – 30 ml/min	Liek sa neodporúča. Odporúča sa individuálna úprava dávkovania jednotlivých liečiv.

U hemodialyzovaných pacientov s hypertenziou: ramipril je v malej miere dialyzovateľný; maximálna denná dávka ramiprilu je 5 mg, preto sa tento liek u tejto skupiny pacientov neodporúča.

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2)

U pacientov s poruchou funkcie pečene je liečba Ramebexilom kontraindikovaná.

Staršie osoby

Počiatočné dávky majú byť nižšie a následná titrácia dávky má byť postupnejšia z dôvodu vyššej pravdepodobnosti výskytu nežiaducich účinkov, najmä u veľmi starých a krehkých pacientov. Má sa zvážiť znížená počiatočná dávka. Vzhľadom na obmedzené skúsenosti u pacientov starších ako 75 rokov je potrebná opatrnosť a týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať.

Pediatrická populácia

U detí a dospievajúcich sa neuskutočnili žiadne štúdie s nebivololom. Bezpečnosť a účinnosť ramiprilu u detí neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1, 5.2 a 5.3, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne podanie.

Ramebexil sa odporúča užívať každý deň v rovnakom čase.

Ramebexil sa môže užívať pred jedlom, s jedlom alebo po jedle (pozri časť 5.2).

Ramebexil sa musí prehltnúť a zapíť tekutinou. Nesmie sa žuvať ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na akékoľvek iné inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (*angiotensin converting enzyme*, ACE), alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Angioedém v anamnéze (hereditárny, idiopatický alebo v dôsledku predchádzajúceho angioedému po podaní inhibítorov ACE alebo AIIRA).
- Súbežné užívanie so sakubitriľom/valsartanom (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálne terapie, ktoré vedú ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5).
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza renálnej artérie v jedinej funkčnej obličke.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Liek sa nesmie používať u pacientov s hypotenziou alebo hemodynamicky nestabilným stavom.
- Súbežné užívanie Ramebexilu s liekmi, ktoré obsahujú aliskirén, je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežné užívanie s liečbou sakubitriľom/valsartanom. Užívanie lieku sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriľu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).
- Hepatálna insuficiencia alebo porucha funkcie pečene.
- Akútne srdcové zlyhávajúce, kardiogénny šok alebo epizódy dekompenzácie srdcového zlyhávania vyžadujúce i.v. inotropnú liečbu.
- Syndróm chorého sínusu vrátane sinoatriálnej blokády.
- Srdcová blokáda druhého a tretieho stupňa (bez kardiostimulátora).
- Bronchospazmus a bronchiálna astma v anamnéze.
- Neliečený feochromocytóm.
- Metabolická acidóza.
- Bradykardia (srdcová frekvencia < 60 úderov za minútu pred začatím liečby).
- Hypotenzia (systolický krvný tlak $< 90 \text{ mmHg}$).
- Závažné poruchy periférneho krvného obehu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné skupiny pacientov

• *Gravidita:*

Liečba ACE inhibítormi, ako je ramipril, sa nemá začínať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil použitia počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba inhibítormi ACE sa má okamžite ukončiť a, ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

• *Pacienti s osobitným rizikom hypotenzie:*

- *Pacienti so silne aktivovaným renín–angiotenzín–aldosterónovým systémom*

Pacienti so silne aktivovaným renín–angiotenzín–aldosterónovým systémom sú vystavení riziku náhleho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia funkcií obličiek v dôsledku inhibície ACE, najmä ak sa inhibítor ACE alebo súbežne podávané diuretikum podávajú po prvýkrát alebo pri prvom zvýšení dávky.

Má sa očakávať významná aktivácia renín–angiotenzín–aldosterónového systému a je potrebný lekársky dohľad vrátane monitorovania krvného tlaku, napríklad u:

- pacientov so závažnou hypertenziou,
- pacientov s dekompenzovaným kongestívnym srdcovým zlyhávaním,

- pacientov s hemodynamicky významnou prekážkou prítoku alebo odtoku z ľavej komory (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne),
- pacientov s jednostrannou stenózou renálnej artérie s druhou funkčnou obličkou,
- pacientov, u ktorých existuje alebo sa môže vyvinúť nedostatok tekutín alebo solí (vrátane pacientov užívajúcich diuretiká),
- pacientov s cirhózou pečene a/alebo ascitom,
- pacientov, ktorí podstupujú rozsiahly chirurgický zákrok, alebo počas anestézie látkami, ktoré vyvolávajú hypotenziu.

Všeobecne sa pred začatím liečby odporúča upraviť dehydratáciu, hypovolémiu alebo nedostatok solí (u pacientov so srdcovým zlyhávaním sa však takéto nápravné opatrenie musí starostlivo zvážiť vzhľadom na riziko objemového preťaženia).

- *Prechodné alebo pretrvávajúce srdcové zlyhávanie po infarkte myokardu (IM)*
 - *Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischemie v prípade akútnej hypotenzie*
- Počiatočná fáza liečby si vyžaduje osobitný lekársky dohľad.

- *Starší pacienti*

Pozri časť 4.2.

Chirurgický zákrok

Odporúča sa, aby sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ako je ramipril, podľa možnosti prerušila jeden deň pred chirurgickým zákrokom.

Monitorovanie funkcie obličiek

Funkcia obličiek sa má stanoviť pred liečbou a počas nej a dávkovanie sa má upraviť najmä v prvých týždňoch liečby. Obzvlášť starostlivé monitorovanie je potrebné u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Existuje riziko poruchy funkcie obličiek, najmä u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním alebo po transplantácii obličky.

Hypersenzitivita/angioedém

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

V prípade angioedému sa musí liečba ramiprilom ukončiť.

Okamžite sa má začať urgentná liečba. Pacient má byť pod dohľadom najmenej 12 až 24 hodín a prepustený až po úplnom vymiznutí príznakov.

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane ramiprilu bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). Títo pacienti mali bolesti brucha (s nauzeou alebo vracaním alebo bez nich).

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

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacienta, ktorý už užíva inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

Pravdepodobnosť a závažnosť anafylaktických a anafylaktoidných reakcií na hmyzí jed a iné alergény sa zvyšuje pri užívaní inhibítorov ACE. Pred desenzibilizáciou sa má zvážiť dočasné vysadenie ramiprilu.

Hyperkaliémia

Inhibitory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov, ktoré užívajú doplnky draslíka (vrátane náhrad soli), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol, tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol, a predovšetkým antagonizujú aldosterónu alebo blokujú receptory angiotenzínu a u starších pacientov (vo veku > 70 rokov), u pacientov s nekontrolovaným diabetom mellitus alebo u tých, ktorí užívajú iné účinné látky, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v plazme, alebo pri stavoch, ako je dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, sa môže vyskytnúť hyperkaliémia.

Draslík šetriace diuretiká a blokujú receptory angiotenzínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov, ktorí užívajú inhibitory ACE, a má sa sledovať hladina draslíka v sére, ako aj funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Hyponatriémia

U niektorých pacientov liečených ramiprilom sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (*syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone*, SIADH) a následná hyponatriémia. U starších pacientov a u iných pacientov s rizikom hyponatriémie sa odporúča pravidelne sledovať hladinu sodíka v sére.

Neutropénia/agranulocytóza

Neutropénia/agranulocytóza, ako aj trombocytopénia a anémia sa vyskytli zriedkavo a hlásený bol aj útlm kostnej drene. Odporúča sa sledovať počet bielych krviniek, aby bolo možné odhaliť prípadnú leukopéniu. Častejšie sledovanie sa odporúča v počiatočnej fáze liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek, u pacientov so súbežným kolagénovým ochorením (napr. *lupus erythematosus* alebo sklerodermia) a u všetkých pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny v krvnom obraze (pozri časti 4.5 a 4.8).

Etnické rozdiely

Inhibitory ACE spôsobujú u pacientov čiernej pleti vyšší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi inej rasy. Tak ako iné inhibitory ACE, aj ramipril môže byť menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii hypertenzie s nízkou hladinou renínu u hypertenznej populácie čiernej pleti.

Kašeľ

Pri užívaní inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Charakteristickým znakom je, že kašeľ je neproduktívny, pretrvávajúci a po ukončení liečby ustúpi. Kašeľ vyvolaný inhibítormi ACE sa má zvážiť ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Duálna blokáda renín–angiotenzín–aldosterónového systému (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné užívanie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna blokáda systému RAAS kombinovaným užívaním inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou blokádou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa vykonávať iba pod dohľadom odborníka a za častého a dôkladného monitorovania funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku. Inhibitory ACE a blokujú receptory angiotenzínu II sa nemajú užívať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Nasledujúce upozornenia a opatrenia sa vzťahujú na betablokátory vo všeobecnosti:

Anestézia

Pokračovanie v beta-blokáde znižuje riziko arytmií počas uvedenia do anestézie a intubácie. Ak sa beta-blokáda preruší počas prípravy na chirurgický zákrok, betablokátor sa má vysadiť aspoň 24 hodín vopred.

Pri podávaní niektorých anestetík, ktoré spôsobujú útlm myokardu, je potrebná opatrnosť. Pacienta možno chrániť pred vagovými reakciami intravenóznym podaním atropínu.

Kardiovaskulárne ochorenia

Vo všeobecnosti sa betablokátory nemajú používať u pacientov s neliečeným kongestívnym srdcovým zlyhávaním (*congestive heart failure*, CHF), pokiaľ ich stav nie je stabilizovaný.

U pacientov s koronárnym ochorením srdca sa má liečba betablokátorom ukončovať postupne, t. j. počas 1 – 2 týždňov. Ak je to potrebné, má sa súčasne začať náhradná liečba, aby sa zabránilo exacerbácii anginy pectoris.

Betablokátory môžu vyvolať bradykardiu: ak srdcová frekvencia v pokoji klesne pod 50 – 55 úderov za minútu a/alebo sa u pacienta prejavia príznaky, ktoré naznačujú bradykardiu, dávka sa má znížiť.

Betablokátory sa majú používať s opatrnosťou u:

- pacientov s poruchami periférneho krvného obehu (Raynaudov syndróm alebo choroba, intermitentná klaudikácia), pretože môže dôjsť k zhoršeniu týchto porúch,
- pacientov so srdcovou bloádou prvého stupňa kvôli negatívnemu účinku betablokátorov na čas vedenia vzruchu,
- pacientov s Prinzmetalovou anginou v dôsledku neoponovanej vazokonstrikcie koronárných artérií sprostredkovanej alfa-receptormi: betablokátory môžu zvýšiť počet a trvanie záchvatov anginy.

Kombinácia nebivololu s blokátormi kalciového kanála verapamilového a diltiazemového typu, s antiarytmikami triedy I a s centrálne pôsobiacimi antihypertenzívami sa vo všeobecnosti neodporúča, podrobné informácie pozri v časti 4.5.

Metabolické/endokrinné poruchy

Ramebexil neovplyvňuje hladinu glukózy u diabetických pacientov. U diabetických pacientov je však potrebná opatrnosť, pretože nebivolol môže maskovať určité príznaky hypoglykémie (tachykardia, palpitácie). Betablokátory môžu ďalej zvyšovať riziko závažnej hypoglykémie, ak sa používajú súbežne s derivátmi sulfonylmočoviny. Diabetickým pacientom sa má odporučiť, aby si starostlivo sledovali hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.5).

Betablokátory môžu maskovať príznaky tachykardie pri hypertyreóze. Náhle vysadenie môže tieto príznaky zintenzívniť.

Poruchy dýchacej sústavy

U pacientov s chronickou obštrukčnou poruchou pľúc sa majú betablokátory používať s opatrnosťou, pretože sa môže zhoršiť zúženie dýchacích ciest.

Iné

Pacienti so psoriázou v anamnéze majú užívať betablokátory len po dôkladnom zvážení.

Betablokátory môžu zvýšiť citlivosť na alergény a závažnosť anafylaktických reakcií.

Započatie liečby chronického srdcového zlyhávania nebivololom si vyžaduje pravidelné sledovanie. Dávkovanie a spôsob podávania pozri v časti 4.2. Liečba sa nemá náhle ukončiť, pokiaľ to nie je jasne indikované. Ďalšie informácie pozri v časti 4.2.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované kombinácie

Extrakorporálna liečba, pri ktorej dochádza ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako je dialýza alebo hemofiltrácia, pomocou určitých vysokoprietokových membrán (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou s dextránsulfátom, a to z dôvodu zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je takáto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie odlišného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu. Sakubitril/valsartan sa nesmie začať podávať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke ramiprilu.

Údaje z klinických skúšok preukázali, že duálna blokáda renín–angiotenzín–aldosterónového systému (RAAS) kombinovaným užívaním inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu je spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s užitím jedinej látky, ktorá pôsobí na RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Opatrenia pri používaní

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka

Hoci hladina draslíka v sére zvyčajne zostáva v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených ramiprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnky draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Opatrnosť je potrebná aj pri súbežnom podávaní ramiprilu s inými látkami, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako je trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum podobne ako amilorid. Preto sa kombinácia ramiprilu s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované súbežné užívanie, treba ich užívať opatrne a s častým monitorovaním hladiny draslíka v sére.

Cyklosporín

Počas súbežného užívania inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladín draslíka v sére.

Heparín

Počas súbežného užívania inhibítorov ACE s heparínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladín draslíka v sére.

Antihypertenzíva (napr. diuretiká) a iné látky, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútne požitie alkoholu, baklofén, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulosín, terazosín): Je potrebné očakávať zvýšenie rizika hypotenzie.

Vazopresorické sympatomimetiká a iné látky (napr. izoprenalín, dobutamín, dopamín, adrenalín), ktoré môžu znižovať antihypertenzný účinok ramiprilu: Odporúča sa monitorovanie krvného tlaku.

Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokaínamid, cytostatiká a iné látky, ktoré môžu meniť krvný obraz: Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

Lítiové soli: Inhibítory ACE môžu znížiť vylučovanie lítia, a preto sa môže zvýšiť toxicita lítia. Hladina lítia sa musí monitorovať.

Antidiabetiká vrátane inzulínu: Môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Odporúča sa monitorovanie hladiny glukózy v krvi.

Nesteroidné protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová: Je potrebné očakávať zníženie antihypertenzného účinku ramiprilu. Okrem toho, súbežná liečba inhibítormi ACE a nesteroidovými protizápalovými liekmi (*non-steroidal anti-inflammatory drug*, NSAID) môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka.

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4). Pri začatí liečby je potrebná opatrnosť.

Nasledujúce interakcie sa vo všeobecnosti vzťahujú na betablokátory:

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú:

Antiarytmiká triedy I (chinidín, hydrochinidín, cibenzolín, flekainid, dizopyramid, lidokaín, mexiletín, propafenón): účinok na čas atrioventrikulárneho vedenia môže byť zosilnený a negatívny inotropný účinok zvýšiť (pozri časť 4.4).

Antagonisty kalciového kanála typu verapamil/diltiazem: negatívny vplyv na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózne podanie verapamilu pacientom liečeným betablokátormi môže viesť k výraznej hypotenzii a atrioventrikulárnej blokáde (pozri časť 4.4).

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva (klonidín, guanfacín, moxonidín, metyldopa, rilmenidín): súbežné užívanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť srdcové zlyhávanie znížením centrálného sympatického tonusu (zníženie srdcovej frekvencie a srdcového výdaja, vazodilatácia) (pozri časť 4.4). Náhle ukončenie liečby, najmä pred ukončením podávania betablokátorov, môže zvýšiť riziko „rebound hypertenzie“.

Kombinácie, ktoré sa majú užívať s opatrnosťou:

Antiarytmiká triedy III (amiodarón): môže sa zosilniť účinok na čas atrioventrikulárneho vedenia.

Anestetiká – prchavé halogénované: súbežné podávanie betablokátorov a anestetík môže zmierniť reflexnú tachykardiu a zvýšiť riziko hypotenzie (pozri časť 4.4). Vo všeobecnosti sa vyhýbajte náhlemu ukončeniu liečby betablokátormi. Anestéziológ musí byť informovaný, keď pacient užíva Ramebexil.

Inzulín a perorálne antidiabetiká: hoci nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy, súbežné užívanie môže maskovať určité príznaky hypoglykémie (palpitácie, tachykardia). Súbežné užívanie betablokátorov s derivátmi sulfonfylmočoviny môže zvýšiť riziko závažnej hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Baklofén (spazmolytikum), amifostín (antineoplastická doplnková liečba): súbežné podávanie s antihypertenzívami pravdepodobne zvýši pokles krvného tlaku, preto sa má dávkovanie antihypertenzív zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Kombinácie, ktoré sa majú zvážiť:

Náprstníkové glykozidy: súbežné užívanie môže predĺžiť čas atrioventrikulárneho vedenia. Klinické skúšky s nebivololom nepreukázali žiadne klinické dôkazy o interakcii. Nebivolol neovplyvňuje kinetiku digoxínu.

Blokátory vápnikových kanálov dihydropyridínového typu (amlodipín, felodipín, lacidipín, nifedipín, nikardipín, nimodipín, nitrendipín): súbežné užívanie môže zvýšiť riziko hypotenzie a u pacientov so srdcovým zlyhávaním nemožno vylúčiť zvýšenie rizika ďalšieho zhoršenia funkcie komorovej pumpy.

Antipsychotiká, antidepresíva (tricyklické antidepresíva, barbituráty a fenotiazíny), organické nitráty, ako aj iné antihypertenzíva: súbežné užívanie môže zosilniť hypotenzný účinok betablokátorov (aditívny účinok).

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID): žiadny vplyv na účinok nebivololu na zníženie krvného tlaku.

Sympatomimetiká: súbežné užívanie môže oslabiť účinok betablokátorov. Beta-adrenergne látky môžu viesť k nekompenzovanej alfa-adrenergnej aktivite sympatomimetík s alfa- aj beta-adrenergnými účinkami (riziko hypertenzie, závažnej bradykardie a srdcovej blokády).

Farmakokinetické interakcie

Keďže metabolizmus nebivololu zahŕňa izoenzým CYP2D6, súbežné podávanie s látkami inhibujúcimi tento enzým, najmä paroxetínom, fluoxetínom, tioridazínom a chinidínom, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám nebivololu spojených so zvýšeným rizikom nadmernej bradykardie a nežiaducich udalostí.

Súbežné podávanie s cimetidínom zvýšilo plazmatické koncentrácie nebivololu bez zmeny klinického účinku. Súčasné podávanie s ranitidínom neovplyvnilo farmakokinetiku nebivololu. Za predpokladu, že sa Ramebexil užíva s jedlom a antacidum medzi jedlami, tieto dva lieky sa môžu predpisovať spoločne.

Kombinácia nebivololu s nikardipínom mierne zvýšila plazmatické koncentrácie oboch liekov bez zmeny klinického účinku. Súbežné podávanie alkoholu, furosemidu alebo hydrochlorotiazidu neovplyvnilo farmakokinetiku nebivololu. Nebivolol neovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ramipril

Užívanie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie ACE inhibítorov je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé. Mierne zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Po potvrdení gravidity sa má liečba ACE inhibítormi okamžite ukončiť a v prípade potreby sa má začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že expozícia liečbe ACE inhibítormi počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri tiež časť 5.3). Ak k expozícii ACE inhibítormi došlo od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, majú byť dôkladne sledované z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nebivolol

Nebivolol má farmakologické účinky, ktoré môžu byť škodlivé počas gravidity a/alebo pre plod/novorodenca. Všeobecne platí, že blokátory beta-adrenoreceptorov znižujú perfúziu placenty, čo sa spája s retardáciou rastu, vnútromaternicovým úmrtím, potratom alebo predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je liečba blokátormi beta-adrenoreceptorov nevyhnutná, uprednostňujú sa beta₁-selektívne blokátory adrenoreceptorov. Nebivolol sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak sa liečba nebivololom považuje za nevyhnutnú, má sa sledovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu.

V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo plod sa má zvážiť alternatívna liečba. Novorodenca je potrebné dôkladne sledovať. Príznaky hypoglykémie a bradykardie sa vo všeobecnosti očakávajú v priebehu prvých 3 dní.

Dojčenie

Ramipril

Keďže nie sú k dispozícii dostatočné informácie týkajúce sa použitia ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2), ramipril sa neodporúča a uprednostňujú sa alternatívne liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Nebivolol

Štúdie na zvieratách preukázali, že sa nebivolol vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa tento liek vylučuje do ľudského mlieka. Väčšina betablokátorov, najmä lipofilné zlúčeniny, ako nebivolol a jeho aktívne metabolity, prechádzajú do materského mlieka, hoci v rôznej miere. Preto sa dojčenie počas podávania nebivololu neodporúča.

Fertilita

Nebivolol nemal žiadny vplyv na fertilitu potkanov s výnimkou dávok niekoľkonásobne vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí, keď sa pozorovali nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samíc a samcov potkanov a myší. Účinok nebivololu na fertilitu ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Niektoré nežiaduce účinky (napr. príznaky zníženia krvného tlaku, ako sú závraty alebo únava) môžu zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať, a preto predstavujú riziko v situáciách, kde sú tieto schopnosti obzvlášť dôležité (napr. vedenie vozidla alebo obsluha strojov).

Môže sa to stať najmä na začiatku liečby alebo pri prechode z iných liekov. Po prvej dávke alebo následnom zvýšení dávky sa na niekoľko hodín neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Ramipril

Bezpečnostný profil ramiprilu zahŕňa pretrvávajúci suchý kašeľ a reakcie spôsobené hypotenziou. Medzi závažné nežiaduce reakcie patrí angioedém, hyperkaliémia, porucha funkcie obličiek alebo pečene, pankreatitída, závažné kožné reakcie a neutropénia/agranulocytóza.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie:

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

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Eozinofília	Znížený počet bielych krviniek (vrátane neutropénie alebo agranulocytózy), znížený počet červených krviniek, znížený hemoglobín, znížený počet krvných doštičiek		Zlyhanie kostnej drene, pancytopenia, hemolytická anémia
Poruchy endokrinného systému					Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretickéh o hormónu (SIADH)
Poruchy imunitného systému					Anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, zvýšená hladina antinukleárnyc h protilátok
Poruchy metabolizmu a výživy	Zvýšená hladina draslíka v krvi	Anorexia, znížená chuť do jedla			Znížená hladina sodíka v krvi
Psychiatrické poruchy		Depresívna nálada, úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku vrátane somnia	Stav zmätenosti		Porucha pozornosti
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, závraty	Vertigo, parestézia, ageúzia, dysgeúzia	Tremor, porucha rovnováhy		Ischémia mozgu vrátane ischemickej cievnej mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického ataku, zhoršené psychomotoric

					ké zručnosti, pocit pálenia, parosmia
Poruchy oka		Poruchy videnia vrátane rozmazaného videnia	Konjunktivitíd a		
Poruchy ucha a labyrintu			Zhoršený sluch, tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ischémia myokardu vrátane anginy pectoris alebo infarktu myokardu, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém			
Poruchy ciev	Hypotenzia, ortostatický pokles krvného tlaku, synkopa	Nával tepla	Vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, vaskulitída		Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neproductívny štekľivý kašeľ, bronchitída, sinusitída, dyspnoe	Bronchospazm us vrátane zhoršenia astmy, kongescia nosa			
Poruchy gastrointestináln eho traktu	Zápal gastrointestináln eho traktu, tráviace ťažkosti, brušný diskomfort, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie	Pankreatitída (pri užívaní ACE inhibítorov boli veľmi výnimočne hlásené fatálne prípady), zvýšené hladiny pankreatických enzýmov, angioedém tenkého čreva, bolesť v hornej časti brucha vrátane gastritídy, zápcha, sucho v ústach	Glositída		Aftózna stomatitída
Poruchy pečene a žľových ciest		Zvýšené hladiny pečenových enzýmov a/alebo	Cholestatická žltáčka; hepatocelulárn e poškodenie		Akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická

		konjugovanéh o bilirubínu			hepatitída (fatálne následky boli veľmi zriedkavé).
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka, najmä makulopapulárn a	Angioedém; veľmi výnimočne môže mať obštrukcia dýchacích ciest v dôsledku angioedému fatálne následky; pruritus, hyperhidróza	Exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza	Fotosenzit ívna reakcia	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevens – Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršenie psoriázy, psoriaziformná dermatitída, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém alebo enantém, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče, myalgia	Artralgia			
Poruchy obličiek a močových ciest		Porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšený výdaj moču, zhoršenie už existujúcej proteinúrie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Prechodná erektilná impotencia, znížené libido			Gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť na hrudníku, únava	Pyrexia	Asténia		

Pediatrická populácia

Bezpečnosť ramiprilu bola sledovaná u 325 detí a dospievajúcich vo veku 2 – 16 rokov počas 2 klinických skúšok. Hoci povaha a závažnosť nežiaducich účinkov sú podobné ako u dospelých, frekvencia nasledujúcich účinkov je u detí vyššia:

- Tachykardia, kongescia nosa a rinitída, „časté“ (t. j. $\geq 1/100$ až $< 1/10$) u pediatrickej populácie a „menej časté“ (t. j. $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) u dospeljej populácie.
- Konjunktivitída „časté“ (t. j. $\geq 1/100$ až $< 1/10$) u detí a „zriedkavé“ (t. j. $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) u dospelých.
- Tremor a urtikária „menej časté“ (t. j. $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) u pediatrickej populácie, zatiaľ čo „zriedkavé“ (t. j. $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) u dospeljej populácie.

Celkový bezpečnostný profil ramiprilu u pediatrických pacientov sa významne nelíši od bezpečnostného profilu u dospelých.

Nebivolol

Hlásené nežiaduce reakcie, ktoré sú vo väčšine prípadov miernej až stredne závažnej intenzity, sú uvedené v tabuľke nižšie, klasifikované podľa triedy orgánových systémov a zoradené podľa frekvencie výskytu:

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému				Angioneurotický edém, hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy		Nočné mory, depresia		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, závraty, parestézia		Synkopa	
Poruchy oka		Zhoršené videnie		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Bradykardia, srdcové zlyhávanie, spomalené AV vedenie/AV blokáda		
Poruchy ciev		Hypotenzia, (zvýšená) intermitentná klaudikácia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Bronchospazmus		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha, nauzea, hnačka	Dyspepsia, flatulencia, vracanie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, erytematózna vyrážka	Zhoršenie psoriázy	Urtikária

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Impotencia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava, edém			

Pri niektorých betablokátoroch boli hlásené aj nasledujúce nežiaduce reakcie: halucinácie, psychózy, zmätenosť, studené/cyanotické končatiny, Raynaudov fenomén, suché oči a okulo-mukokutánná toxicita praktololového typu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Ramipril

Symptómy

Príznaky spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môžu zahŕňať nadmernú periférnu vazodilatáciu (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardiu, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek.

Liečba

Pacienta je potrebné dôkladne sledovať a liečba má byť symptomatická a podporná. Medzi navrhované opatrenia patrí primárna detoxikácia (výplach žalúdka, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability vrátane podania alfa₁-adrenergických agonistov alebo podania angiotenzínu II (angiotenínamidu). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa hemodialýzou ťažko odstraňuje z celkového obehu.

Nebivolol

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o predávkovaní nebivololom.

Symptómy

Príznaky predávkovania betablokátorami sú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a akútna insuficiencia srdca.

Liečba

V prípade predávkovania alebo hypersenzitivity má byť pacient pod prísnym dohľadom a liečený na jednotke intenzívnej starostlivosti. Odporúča sa kontrolovať hladinu glukózy v krvi. Absorpciu akýchkoľvek zvyškov lieku, ktoré sú stále prítomné v gastrointestinálnom trakte, možno zabrániť výplachom žalúdka a podaním aktívneho uhlia a laxatíva. Môže byť potrebná umelá pľúcna ventilácia. Bradykardia alebo rozsiahle vágové reakcie sa majú potlačiť podaním atropínu alebo metylatropínu. Pri hypotenzii a šoku sa majú podávať plazma/náhrady plazmy a v prípade potreby katecholamínmi. Účinok betablokátorov možno potlačiť pomalým intravenóznym podávaním izoprenalínu-chloridu, v počiatočnej dávke približne 5 µg/minútu, alebo dobutamínu v počiatočnej dávke 2,5 µg/minútu, kým sa nedosiahne požadovaný účinok. V refraktérnych prípadoch sa izoprenalín môže kombinovať s dopamínom. Ak ani toto neprináša požadovaný účinok, môže sa zvážiť intravenózne podanie glukagónu 50 – 100 µg/kg. V prípade potreby sa má injekcia zopakovať do jednej hodiny a po nej – ak je to potrebné – nasleduje intravenózna infúzia glukagónu 70 µg/kg/h. V extrémnych prípadoch bradykardie rezistentnej na liečbu môže byť zavedený kardiosťimulátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, iné kombinácie. ATC kód: C09BX

Mechanizmus účinku

Ramipril

Ramiprilát, aktívny metabolit proliečiva ramiprilu, inhibuje enzým dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonymá: angiotenzín konvertujúci enzým; kinináza II). V plazme a tkanive tento enzým katalyzuje premenu angiotenzínu I na aktívnu vazokonstrikčnú látku angiotenzín II a taktiež rozpad aktívneho vazodilatátora bradykinínu. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia rozpadu bradykinínu vedú k vazodilatácii.

Keďže angiotenzín II tiež stimuluje uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát spôsobuje zníženie sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu inhibítorom ACE bola nižšia u černošských (afro-karibských) pacientov s hypertenziou (ide o populáciu pacientov s hypertenziou, u ktorej sú zvyčajne prítomné nízke hladiny renínu) ako u pacientov inej farby pleti.

Nebivolol

Nebivolol je racemát dvoch enantiomérov, SRRR-nebivololu (alebo d-nebivololu) a RSSS-nebivololu (alebo l-nebivololu). Kombinuje dve farmakologické účinky:

- Je to kompetitívny a selektívny antagonist beta-receptorov: tento účinok sa pripisuje SRRR-enantioméru (d-enantioméru).
- Má mierne vazodilatačné vlastnosti v dôsledku interakcie s dráhou L-arginín/oxid dusnatý.

Farmakodynamické účinky

Ramipril

Antihypertenzné vlastnosti:

Podávanie ramiprilu spôsobuje výrazné zníženie periférnej arteriálnej rezistencie. Vo všeobecnosti nedochádza k žiadnym významným zmenám v prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie. Podávanie ramiprilu pacientom s hypertenziou vedie k zníženiu krvného tlaku v polohe v ľahu na chrbte a v stojí bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie.

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

Maximálny antihypertenzný účinok pokračujúcej liečby ramiprilom sa vo všeobecnosti prejavuje po 3 až 4 týždňoch. Preukázalo sa, že antihypertenzný účinok pretrváva pri dlhodobej liečbe trvajúcej 2 roky.

Náhle vysadenie ramiprilu nespôsobuje rýchle a nadmerné zvýšenie krvného tlaku, tzv. rebound fenomén.

Srdcové zlyhávajúce:

Okrem konvenčnej liečby diuretikami a voliteľnými srdcovými glykozidmi sa preukázala účinnosť ramiprilu u pacientov s triedami II – IV podľa funkčnej klasifikácie NYHA. Liek mal priaznivé účinky na srdcovú hemodynamiku (znížený plniaci tlak ľavej a pravej komory, znížená celková periférna cievna rezistencia, zvýšený srdcový výdaj a zlepšený srdcový index). Znížil tiež neuroendokrinnú aktiváciu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Kardiovaskulárna prevencia/Nefroprotektia

V preventívnej placebom kontrolovanej štúdii (štúdia HOPE) bol ramipril pridaný k štandardnej liečbe u viac ako 9 200 pacientov. Do štúdie boli zaradení pacienti so zvýšeným rizikom kardiovaskulárneho ochorenia v dôsledku aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (koronárne ochorenie srdca, cievna mozgová príhoda alebo periférne cievne ochorenie v anamnéze) alebo diabetu mellitus s aspoň jedným ďalším rizikovým faktorom (preukázaná mikroalbuminúria, hypertenzia, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízka hladina HDL-cholesterolu alebo fajčenie).

Štúdia preukázala, že ramipril štatisticky významne znižuje výskyt infarktu myokardu, úmrtia z kardiovaskulárnych príčin a cievnej mozgovej príhody, a to samostatne aj v kombinácii (primárne zložené udalosti).

Štúdia HOPE: Hlavné výsledky

	Ramipril	Placebo	Relatívne riziko (95 % interval spoľahlivosti)	P- hodnota
	%	%		
Všetci pacienti	N=4 645	N=4 652		
Primárne zložené udalosti	14,0	17,8	0,78 (0,70 – 0,86)	< 0,001
Infarkt myokardu	9,9	12,3	0,80 (0,70 – 0,90)	< 0,001
Úmrtie z kardiovaskulárnych príčin	6,1	8,1	0,74 (0,64 – 0,87)	< 0,001
Cievna mozgová príhoda	3,4	4,9	0,68 (0,56 – 0,84)	< 0,001
Sekundárne koncové ukazovatele				
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	10,4	12,2	0,84 (0,75 – 0,95)	0,005
Potreba revaskularizácie	16,0	18,3	0,85 (0,77 – 0,94)	0,002
Hospitalizácia z dôvodu nestabilnej anginy pectoris	12,1	12,3	0,98 (0,87 – 1,10)	NS
Hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania	3,2	3,5	0,88 (0,70 – 1,10)	0,25
Komplikácie súvisiace s diabetom	6,4	7,6	0,84 (0,72 – 0,98)	0,03

Štúdia MICRO-HOPE, vopred definovaná podštúdia štúdie HOPE, skúmala účinok pridania 10 mg ramiprilu k súčasnemu liečebnému režimu oproti placebo u 3 577 pacientov vo veku najmenej ≥ 55 rokov (bez hornej vekovej hranice), väčšinou s diabetom 2. typu (a aspoň ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom), normotenzných alebo hypertenzných.

Primárna analýza ukázala, že u 117 (6,5 %) účastníkov užívajúcich ramipril a u 149 (8,4 %) užívajúcich placebo sa vyvinula zjavná nefropatia, čo zodpovedá RRR 24 %; 95 % CI [3 – 40], $p = 0,027$.

Štúdia REIN, multicentrická randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami, sa zamerala na posúdenie účinku liečby ramiprilom na rýchlosť poklesu glomerulárnej funkcie (GFR) u 352 normotenzných alebo hypertenzných pacientov (vo veku 18 – 70 rokov) trpiacich miernou (t. j. priemerné vylučovanie bielkovín močom > 1 a < 3 g/24 h) alebo závažnou proteinúriou (≥ 3 g/24 h) v dôsledku chronickej nediabetickej nefropatie. Obe subpopulácie boli prospektívne stratifikované.

Hlavná analýza pacientov s najzávažnejšou proteinúriou (stratum predčasne ukončená v dôsledku prínosu v skupine s ramiprilom) ukázala, že priemerná miera poklesu GFR za mesiac bola nižšia pri ramiprile ako pri placebe; $-0,54$ (0,66) oproti $-0,88$ (1,03) ml/min/mesiac, $p = 0,038$. Rozdiel medzi skupinami bol teda 0,34 [0,03 – 0,65] za mesiac a približne 4 ml/min/rok; 23,1 % pacientov v skupine s ramiprilom dosiahlo kombinovaný sekundárny koncový ukazovateľ zdvojnásobenia východiskovej koncentrácie kreatinínu v sére a/alebo terminálneho štádia ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD) (potreba dialýzy alebo transplantácie obličiek) oproti 45,5 % v skupine s placebom ($p = 0,02$).

Duálna blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS):

Dve rozsiahle randomizované kontrolované štúdie (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with Ramipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) a VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs*

Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE s blokátorom receptorov angiotenzínu II.

ONTARGET bola štúdia vedená u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením alebo s diabetom mellitus 2. typu v anamnéze sprevádzaným dôkazom poškodenia cieľových orgánov. VA NEPHRON-D bola štúdia u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto štúdie nepreukázali žiadny významný priaznivý vplyv na renálne a/alebo kardiovaskulárne výsledky a mortalitu, pričom sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie v porovnaní s monoterapiou. Vzhľadom na ich podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre iné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bola štúdia navrhnutá na testovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením alebo oboma. Štúdia bola predčasne ukončená z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich výsledkov. Kardiovaskulárne úmrtia a cievna mozgová príhoda boli numericky častejšie v skupine s aliskirenom ako v skupine s placebom a nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti osobitného záujmu (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) boli častejšie hlásené v skupine s aliskirenom než v skupine s placebom.

Sekundárna prevencia po akútnom infarkte myokardu

Štúdia AIRE zahŕňala viac ako 2 000 pacientov s prechodnými/pretrvávajúcimi klinickými príznakmi srdcového zlyhania po potvrdenom infarkte myokardu. Liečba ramiprilom sa začala 3 až 10 dní po akútnom infarkte myokardu. Štúdia preukázala, že po priemernom čase sledovania v dĺžke 15 mesiacov bola mortalita u pacientov liečených ramiprilom 16,9 % a u pacientov užívajúcich placebo 22,6 %. To znamená absolútne zníženie mortality o 5,7 % a relatívne zníženie rizika o 27 % (95 % CI [11 – 40 %]).

Pediatrická populácia

V randomizovanej dvojito zaslepenej klinickej štúdii, ktorá zahŕňala 244 pediatrických pacientov s hypertenziou (73 % s primárnou hypertenziou) vo veku 6 – 16 rokov, dostávali pacienti buď nízku dávku, strednú dávku alebo vysokú dávku ramiprilu na dosiahnutie plazmatických koncentrácií ramiprilátu zodpovedajúcich dávkovému rozmedziu pre dospelých 1,25 mg, 5 mg a 20 mg na základe telesnej hmotnosti. Na konci 4 týždňov bol ramipril neúčinný v koncovom ukazovateli zníženia systolického krvného tlaku, ale pri najvyššej dávke znížil diastolický krvný tlak. Stredné aj vysoké dávky ramiprilu preukázali významné zníženie systolického aj diastolického krvného tlaku u detí s potvrdenou hypertenziou.

Tento účinok sa nepozoroval v 4-týždňovej randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii s postupnou titráciou dávky a následným vysadzovaním liečby u 218 pediatrických pacientov vo veku 6 – 16 rokov (75 % s primárnou hypertenziou), kde diastolický aj systolický krvný tlak preukázali mierny odraz (*rebound*), ale nie štatisticky významný návrat k východiskovej hodnote, vo všetkých troch testovaných dávkových hladinách – nízkej dávke (0,625 mg – 2,5 mg), strednej dávke (2,5 mg – 10 mg) alebo vysokej dávke (5 mg – 20 mg) ramiprilu v závislosti od telesnej hmotnosti. Ramipril nepreukázal lineárny vzťah medzi dávkou a terapeutickou odpoveďou v skúmanej pediatrickej populácii.

Nebivolol

Jednorazové a opakované dávky nebivololu znižujú srdcovú frekvenciu a krvný tlak v pokoji aj počas záťaže u pacientov s normotenziou, ako aj u pacientov s hypertenziou. Antihypertenzný účinok sa udržiava počas dlhodobej liečby.

Pri terapeutických dávkach nebivolol nevykazuje antagonizmus voči alfa-adrenergným receptorom.

Počas akútnej a chronickej liečby nebivololom je u hypertenzných pacientov znížená systémová vaskulárna rezistencia. Napriek zníženiu srdcovej frekvencie môže byť zníženie srdcového výdaja počas pokoja a pri záťaži obmedzené v dôsledku zvýšenia vývrhového objemu. Klinický význam týchto hemodynamických rozdielov v porovnaní s inými antagonistami β_1 -receptorov nebol úplne stanovený.

U hypertenzných pacientov nebivolol zvyšuje vaskulárnu odpoveď na acetylcholín (ACh) sprostredkovanú oxidom dusnatým (NO), ktorá je znížená u pacientov s endotelovou dysfunkciou.

V placebom kontrolovanej štúdii zameranej na mortalitu a morbiditu, ktorá sa uskutočnila u 2 128 pacientov starších ako 70 rokov (medián veku 75,2 roka) so stabilným chronickým srdcovým zlyhávaním s poruchou ejekčnej frakcie ľavej komory alebo bez nej (EFLK: $36 \pm 12,3$ %, s nasledujúcim rozdelením: EFLK menej ako 35 % u 56 % pacientov, EFLK medzi 35 % a 45 % u 25 % pacientov a EFLK vyššia než 45 % u 19 % pacientov), ktorí boli sledovaní počas priemerne 20 mesiacov, nebivolol podávaný popri štandardnej liečbe, významne predĺžil čas do výskytu úmrtí alebo hospitalizácií z kardiovaskulárnych príčin (primárny koncový ukazovateľ účinnosti) so znížením relatívneho rizika o 14 % (absolútne zníženie: 4,2 %). Toto zníženie rizika sa vyvinulo po 6 mesiacoch liečby a pretrvávalo počas celého trvania liečby (medián trvania: 18 mesiacov). Účinok nebivololu bol nezávislý od veku, pohlavia alebo ejekčnej frakcie ľavej komory populácie v štúdii. Prínos v oblasti celkovej mortality nedosiahol v porovnaní s placebom štatistickú významnosť (absolútne zníženie: 2,3 %).

U pacientov liečených nebivololom sa pozoroval pokles náhlej smrti (4,1 % oproti 6,6 %, relatívne zníženie o 38 %).

Pokusy na zvieratách *in vitro* a *in vivo* preukázali, že nebivolol nemá žiadnu vnútornú sympatikomimetickú aktivitu.

Pokusy na zvieratách *in vitro* a *in vivo* preukázali, že nebivolol vo farmakologických dávkach nemá žiadny účinok stabilizujúci membrány.

U zdravých dobrovoľníkov nemá nebivolol významný vplyv na maximálnu záťaž alebo výdrž.

Dostupné predklinické a klinické údaje u hypertenzných pacientov nepreukázali, že má nebivolol škodlivý vplyv na erektilnú funkciu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ramipril

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa ramipril rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu: maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilu sa dosiahnu do jednej hodiny. Na základe zistení v moči je rozsah absorpcie najmenej 56 % a nie je významne ovplyvnený prítomnosťou potravy v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu je 45 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosiahnu 2 – 4 hodiny po užití ramiprilu. Plazmatické koncentrácie ramiprilátu v rovnovážnom stave po jednorazovom dennom podaní bežných dávok ramiprilu sa dosiahnu približne na štvrtý deň liečby.

Distribúcia

Väzba ramiprilu na sérové bielkoviny je približne 73 % a väzba ramiprilátu približne 56 %.

Biotransformácia

Ramipril sa takmer úplne metabolizuje na ramiprilát a na diketopiperazínový ester, kyselinu diketopiperazínovú a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

Eliminácia

Vylučovanie metabolitov prebieha primárne renálne.

Plazmatické koncentrácie ramiprilátu klesajú polyfázovým spôsobom. Vzhľadom na silnú, saturateľnú väzbu na ACE a pomalú disociáciu z enzýmu vykazuje ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu pri veľmi nízkych plazmatických koncentráciách.

Po opakovaných dávkach ramiprilu jedenkrát denne bol efektívny polčas rozpadu ramiprilátu 13 – 17 hodín pri dávkach 5 – 10 mg a dlhší pri nižších dávkach 1,25 – 2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so saturateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát.

Laktácia:

Jednorazová perorálna dávka 10 mg ramiprilu spôsobila nedetekovateľnú hladinu ramiprilu v materskom mlieku. Účinok opakovaných dávok však nie je známy.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

Renálne vylučovanie ramiprilátu je u pacientov s poruchou funkcie obličiek znížené a renálny klírens ramiprilátu je úmerný klírensu kreatinínu. To vedie k zvýšeným plazmatickým koncentráciám ramiprilátu, ktoré klesajú pomalšie ako u osôb s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie pečene bol metabolizmus ramiprilu na ramiprilát oneskorený v dôsledku zníženej aktivity pečenej esterázy a plazmatické hladiny ramiprilu boli u týchto pacientov zvýšené. Maximálne koncentrácie ramiprilátu u týchto pacientov sa však nelíšia od koncentrácií pozorovaných u osôb s normálnou funkciou pečene.

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil ramiprilu bol skúmaný u 30 pediatrických hypertenzných pacientov vo veku 2 – 16 rokov s hmotnosťou > 10 kg. Po dávkach 0,05 až 0,2 mg/kg sa ramipril rýchlo a extenzívne metabolizoval na ramiprilát. Maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilátu sa dosiahli v priebehu 2 – 3 hodín. Klírens ramiprilátu vysoko koreloval s logaritmom telesnej hmotnosti ($p < 0,01$), ako aj s dávkou ($p < 0,001$). Klírens a distribučný objem sa zvyšovali so zvyšujúcim sa vekom detí v každej dávkovej skupine.

Dávka 0,05 mg/kg u detí dosiahla hladiny expozície porovnateľné s hladinami u dospelých liečených ramiprilom 5 mg. Dávka 0,2 mg/kg u detí viedla k hladinám expozície vyšším ako maximálna odporúčaná dávka 10 mg denne u dospelých.

Nebivolol

Nebivolol je lipofilný, kardioselektívny betablokátor bez ISA alebo membránu stabilizujúcich vlastností (l-enantiomér). Má tiež vazodilatačný účinok sprostredkovaný oxidom dusnatým (d-enantiomér).

Absorpcia

Oba enantioméry nebivololu sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebávajú. Absorpcia nebivololu nie je ovplyvnená jedlom; nebivolol sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Biotransformácia

Nebivolol sa extenzívne metabolizuje, čiastočne na aktívne hydroxy-metabolity. Nebivolol sa metabolizuje alicyklickou a aromatickou hydroxyláciou, N-dealkyláciou a glukuronidáciou. Okrem toho sa tvoria glukuronidy hydroxy-metabolitov. Metabolizmus nebivololu aromatickou hydroxyláciou podlieha genetickému oxidatívne polymorfizmu závislému od CYP2D6. Perorálna biologická dostupnosť nebivololu je u rýchlych metabolizérov v priemere 12 % a u pomalých metabolizérov je takmer úplná. V rovnovážnom stave a pri rovnakej dávke je maximálna plazmatická koncentrácia nezmeneného nebivololu u pomalých metabolizérov približne 23-krát vyššia ako u

rýchlych metabolizérov. Ak sa vezme do úvahy nezmenené liečivo a aktívne metabolity, rozdiel v maximálnych plazmatických koncentráciách je 1,3 až 1,4-násobný. Vzhľadom na rozdiely v rýchlosti metabolizmu sa má dávka lieku Ramebexil vždy upraviť podľa individuálnych potrieb pacienta: pomalí metabolizéri preto môžu vyžadovať nižšie dávky.

Okrem toho sa má dávka upraviť u pacientov starších ako 65 rokov, pacientov s renálnou insuficienciou a pacientov s hepatálnou insuficienciou (pozri časť 4.2).

U rýchlych metabolizérov je polčas eliminácie enantiomérov nebivololu v priemere 10 hodín. U pomalých metabolizérov je 3 – 5-krát dlhší. U rýchlych metabolizérov sú plazmatické koncentrácie RSSS-enantioméru mierne vyššie ako u SRRR-enantioméru. U pomalých metabolizérov je tento rozdiel väčší. U rýchlych metabolizérov je polčas eliminácie hydroxy-metabolitov oboch enantiomérov v priemere 24 hodín a u pomalých metabolizérov je približne dvakrát dlhší.

Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sa u väčšiny osôb (rýchli metabolizéri) dosiahnu do 24 hodín v prípade nebivololu a do niekoľkých dní v prípade hydroxy-metabolitov.

Plazmatické koncentrácie sú úmerné dávke medzi 1 a 30 mg. Farmakokinetika nebivololu nie je ovplyvnená vekom.

Distribúcia

V plazme sa oba enantioméry nebivololu viažu prevažne na albumín.

Väzba na plazmatické bielkoviny je 98,1 % pri SRRR-nebivolole a 97,9 % pri RSSS-nebivolole. Distribučný objem je medzi 10,1 a 39,4 l/kg.

Eliminácia

Jeden týždeň po podaní sa 38 % dávky vylúči močom a 48 % stolicou. Vylučovanie nezmeneného nebivololu močom je menej ako 0,5 % dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ramipril

Zistilo sa, že perorálne podanie ramiprilu nevykazuje akútnu toxicitu u hlodavcov a psov.

Štúdie, ktoré zahŕňali chronické perorálne podávanie, boli vykonané na potkanoch, psoch a opiciach.

U týchto 3 druhov sa zistili náznaky zmien elektrolytov v plazme a zmien v krvnom obraze. Ako prejav farmakodynamickej aktivity ramiprilu bolo u psov a opíc pozorované výrazné zväčšenie juxtaglomerulárneho aparátu pri dennej dávke od 250 mg/kg/deň. Potkany, psy a opice tolerovali denné dávky 2, 2,5 a 8 mg/kg/deň v takomto poradí bez škodlivých účinkov. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch, králikoch a opiciach neodhalili žiadne teratogénne vlastnosti. Fertilita nebola narušená ani u samcov, ani u samíc potkanov.

Podávanie ramiprilu samiciam potkanov počas fetálneho obdobia a laktácie spôsobilo u potomstva ireverzibilné poškodenie obličiek (dilatácia obličkovej panvičky) pri denných dávkach 50 mg/kg telesnej hmotnosti alebo vyšších.

Rozsiahle testovanie mutagenity s použitím niekoľkých testovacích systémov nepreukázalo žiadne známky toho, že má ramipril mutagénne alebo genotoxické vlastnosti.

U veľmi mladých potkanov, ktorým bola podaná jednorazová dávka ramiprilu, bolo pozorované ireverzibilné poškodenie obličiek.

Nebivolol

Predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií genotoxicity, reprodukčnej a vývojovej toxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nežiaduce účinky na reprodukčnú funkciu boli zaznamenané iba pri vysokých dávkach, ktoré niekoľkonásobne prekročili maximálnu odporúčanú dávku pre ľudí (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

manitol
kukuričný škrob
kroskarmelóza, sodná soľ
hypromelóza
polysorbát 80
mikrokryštalická celulóza
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý
predželatinovaný (kukuričný) škrob

Obal kapsuly:

želatína
brilantná modrá FCF (E 133)
červený oxid železitý (E 172) (len pre sily 5/5 a 10/5)
žltý oxid železitý (E 172) (len pre sily 2,5/5 a 5/5)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

Ramebexil 2,5 mg/5 mg
18 mesiacov

Ramebexil 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg
2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al//OPA/Al/PVC blistre.

Veľkosť balenia: 30, 60, 90 kapsúl v papierovej škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19,
83-200 Starogard Gdański

Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ramebexil 2,5 mg/5 mg: 58/0355/26-S

Ramebexil 5 mg/5 mg: 58/0356/26-S

Ramebexil 10 mg/5 mg: 58/0357/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026