

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RABADA, 2,5 mg + 1,25, mg kapsułki, twarde
RABADA, 2,5 mg + 2,5, mg kapsułki, twarde
RABADA, 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
RABADA, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
RABADA, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
RABADA, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

RABADA 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 2,5 mg ramiprylu i 1,25 mg bisoprololu fumaranu.

RABADA 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 2,5 mg ramiprylu i 2,5 mg bisoprololu fumaranu.

RABADA 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 5 mg ramiprylu i 2,5 mg bisoprololu fumaranu.

RABADA 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 5 mg ramiprylu i 5 mg bisoprololu fumaranu.

RABADA 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 10 mg ramiprylu i 5 mg bisoprololu fumaranu.

RABADA 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 10 mg ramiprylu i 10 mg bisoprololu fumaranu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

RABADA 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 40,97 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

RABADA 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 40,97 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

RABADA 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 81,94 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

RABADA 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 81,94 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

RABADA 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 163,88 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

RABADA 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 163,88 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

RABADA 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka ma żółte wieczko z czarnym nadrukiem „2,5 mg” i biały korpus z czarnym nadrukiem „1,25 mg”.

Rozmiar kapsułki to „Rozmiar 2” (wymiary 18,0 x 6,4 mm).

RABADA 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka ma żółte wieczko z czarnym nadrukiem „2,5 mg” i żółty korpus z czarnym nadrukiem „2,5 mg”.

Rozmiar kapsułki to „Rozmiar 2” (wymiary 18,0 x 6,4 mm).

RABADA 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka ma pomarańczowe wieczko z czarnym nadrukiem „5 mg” i żółty korpus z czarnym nadrukiem „2,5 mg”.

Rozmiar kapsułki to „Rozmiar 2” (wymiary 18,0 x 6,4 mm).

RABADA 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka ma pomarańczowe wieczko z czarnym nadrukiem „5 mg” i pomarańczowy korpus z czarnym nadrukiem „5 mg”.

Rozmiar kapsułki to „Rozmiar 0” (wymiary 21,7 x 7,6 mm).

RABADA 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka ma czerwonawobrazowe wieczko z czarnym nadrukiem „10 mg” i pomarańczowy korpus z czarnym nadrukiem „5 mg”.

Rozmiar kapsułki to „Rozmiar 0” (wymiary 21,7 x 7,6 mm).

RABADA 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka ma czerwonawobrazowe wieczko z czarnym nadrukiem „10 mg” i czerwonawobrazowy korpus z czarnym nadrukiem „10 mg”.

Rozmiar kapsułki to „Rozmiar 0” (wymiary 21,7 x 7,6 mm).

Zawartość kapsułki: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Lek RABADA jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego, nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym (u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacji) i (lub) przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory u pacjentów dorosłych odpowiednio kontrolowanych za pomocą ramiprylu i bisoprololu podawanych jednocześnie w tej samej dawce.

Moc: 2,5 mg + 1,25 mg

Lek RABADA jest wskazany jako terapia substytucyjna w przewlekłym zespole wieńcowym (u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacji) i (lub) przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą ramiprylu i bisoprololu podawanych jednocześnie w tej samej dawce.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zwykle dawkowanie to jedna kapsułka raz na dobę.

Pacjenci powinni być ustabilizowani za pomocą ramiprylu i bisoprololu w tej samej dawce przez co najmniej 4 tygodnie. Skojarzenie ustalonych dawek nie jest odpowiednie do leczenia początkowego.

Jeśli wymagana jest zmiana dawkowania, dostosowywanie dawki należy przeprowadzić dla poszczególnych składników.

Populacje szczególne

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 5.2)

W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę u pacjentów należy dostosowywać indywidualnie poprzez oddzielne zwiększanie dawek ramiprylu i bisoprololu.

Dobowa dawka ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być oparta na klirensie kreatyniny, jak przedstawiono poniżej:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka dobową
$Cl_{CR} \geq 60$	Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 10 mg.
$Cl_{CR} 30-60$	Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 5 mg.
$Cl_{CR} 10-30$	Nieodpowiedni. Zaleca się jest indywidualne dostosowywanie dawki poszczególnych składników.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2)

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby leczenie ramiprylem/bisoprololem należy rozpoczynać wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 2,5 mg.

Ramipryl/bisoprolol jest zalecany tylko u pacjentów, którzy zmienili leczenie na 2,5 mg ramiprylu jako optymalną dawkę podtrzymującą podczas dostosowywania dawki ramiprylu.

Osoby w podeszłym wieku

Początkowe dawki ramiprylu powinny być mniejsze, a kolejne dostosowywanie dawki powinno być bardziej stopniowe ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku i osłabionych.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu RABADA u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych. Dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Lek RABADA należy przyjmować w pojedynczej dawce raz na dobę, rano przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na jakikolwiek inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE)
- Ostra niewydolność serca lub podczas epizodów dekomensacji niewydolności serca wymagających stosowania dożylnych leków inotropowych

- Wstrząs kardiogeny
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez stymulatora serca)
- Zespół chorej zatoki
- Blok zatokowo-przedsionkowy
- Objawowa bradykardia
- Objawowe niedociśnienie
- Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc
- Ciężkie postacie choroby zarostowej tętnic obwodowych lub ciężkie postacie zespołu Raynauda
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy (patrz punkt 4.4)
- Kwasica metaboliczna
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE (patrz punkt 4.4)
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Stosowanie leku RABADA w skojarzeniu z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1)
- Stosowanie w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami (patrz punkt 4.5)
- Znaczące obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy do jedynej nerki (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania związane z każdym składnikiem odnoszą się do leku RABADA.

Populacje szczególne

Ciąża

- Stosowania inhibitorów ACE, takich jak ramipryl, lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. O ile kontynuowanie leczenia inhibitorami ACE/AIIRA nie zostanie uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE/AIIRA należy natychmiast przerwać, a w razie konieczności należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci narażeni na szczególne ryzyko niedociśnienia

- *Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*

Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) są narażeni na ryzyko ostrego, znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego oraz pogorszenia czynności nerek w związku z zahamowaniem ACE, szczególnie w przypadku, gdy inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk zostaną podane po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy spodziewać się znacznej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i zapewnić odpowiedni nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u pacjentów:

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- z niewyównaną zastoinową niewydolnością serca
- z hemodynamicznie istotnym utrudnieniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. zwężeniem zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej)
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą sprawną nerką

- z istniejącym lub mogącym wystąpić niedoborem płynów lub soli (w tym pacjentów przyjmujących leki moczopędne)
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie.

Z reguły zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia skorygować odwodnienie, hipowolemię oraz niedobór soli (jednak u pacjentów z niewydolnością serca takie postępowanie należy dokładnie rozważyć pod kątem ryzyka przeciążenia objętościowego).

- *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron*

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i osłabienia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Z tego względu nie zaleca się podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) poprzez skojarzone stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeżeli leczenie z zastosowaniem podwójnej blokady jest uważane za absolutnie konieczne, powinno ono odbywać się wyłącznie pod nadzorem specjalisty i z częstym i ścisłym monitorowaniem czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia krwi.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

- *Pacjenci z przemijającą lub utrwaloną niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego*
- *Pacjenci z grupy ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia.*

Na początku leczenia wymagany jest szczególny nadzór medyczny.

- *Osoby w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić przed leczeniem i w jego trakcie oraz odpowiednio dostosować dawkowanie, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Szczególnie uważna kontrola jest konieczna w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8).

Stosowanie inhibitorów ACE w skojarzeniu z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Leczenia sakubitrylem/walsartanem nie wolno rozpoczynać wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki ramiprylu. Leczenia ramiprylem nie wolno rozpoczynać wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Stosowanie inhibitorów ACE w skojarzeniu z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). U pacjentów przyjmujących już inhibitor ACE należy zachować ostrożność, rozpoczynając stosowanie racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) i wildagliptyny.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U pacjentów tych występował ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez).

W przypadku obrzęku naczynioruchowego ramipryl należy odstawić.

Należy niezwłocznie wdrożyć terapię ratunkową. Pacjent powinien być pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin i wypisany po całkowitym ustąpieniu objawów.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

W przypadku zahamowania ACE zwiększa się ryzyko oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergenów. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano hiperkaliemię. Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Efekt ten zwykle nie jest znaczący u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w wieku >70 lat, z niewyrównaną cukrzycą, stanami takimi jak odwodnienie, ostra dekompensacja niewydolności serca, kwasica metaboliczna, i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym zamienniki soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprim lub ko-trimoksazol, znany również jako trimetoprim/sulfametoksazol, a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny może wystąpić hiperkaliemia. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny oraz kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) i spowodowaną nim hiponatremię. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy u osób w podeszłym wieku i innych pacjentów z ryzykiem hiponatremii.

Neutropenia/agranulocytoza

W rzadkich przypadkach obserwowano neutropenię/agranulocytozę, jak również małopłytkowość i niedokrwistość; zgłaszano także depresję szpiku kostnego. Zaleca się kontrolowanie liczby leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze monitorowanie zaleca się na początku leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącymi kolagenozami (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną), a także u wszystkich pacjentów leczonych innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany w morfologii krwi (patrz pkt 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Charakterystyczny kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany stosowaniem inhibitora ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Leczenie skojarzone z antagonistami wapnia, lekami przeciwartmicznymi klasy I i lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo

Zasadniczo nie zaleca się stosowania bisoprololu w skojarzeniu z antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, lekami przeciwartmicznymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego przerwania leczenia beta-adrenolitykiem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ponieważ może to prowadzić do przejściowego pogorszenia stanu serca. Dawkowanie należy zmniejszać stopniowo, dostosowując poszczególne składniki indywidualnie, najlepiej w ciągu dwóch tygodni, jednocześnie w razie konieczności rozpoczynając terapię zastępczą.

Bradykardia

Jeśli w trakcie leczenia częstość akcji serca w spoczynku spadnie poniżej 50-55 uderzeń na minutę, a u pacjenta wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkę leku RABADA należy zmniejszyć, dostosowując poszczególne składniki indywidualnie z odpowiednią dawką bisoprololu.

Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia

Biorąc pod uwagę ich negatywne działanie dromotropowe, beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Dławica piersiowa typu Prinzmetal

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (beta-adrenolityki) mogą zwiększać liczbę i czas trwania epizodów dusznicy bolesnej u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetal. Stosowanie selektywnych leków blokujących receptory adrenergiczne β_1 jest możliwe w łagodnych przypadkach i tylko w połączeniu z lekami rozszerzającymi naczynia.

Skurcz oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby dróg oddechowych)

W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc, które mogą powodować objawy, należy jednocześnie stosować leczenie rozszerzające oskrzela. Sporadycznie może wystąpić zwiększenie oporu dróg oddechowych, gdy beta-adrenolityki stosowane są u pacjentów z astmą, dlatego konieczne może być zwiększenie dawki leków pobudzających receptory adrenergiczne β_2 .

Pacjenci z cukrzycą

Zaleca się ostrożność podczas stosowania leku RABADA u pacjentów z cukrzycą, u których występują duże wahania stężenia glukozy we krwi. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane przez beta-adrenolityki.

Ścisły post

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących ścisły post.

Choroba zarostowa tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial occlusive disease, PAOD)

Leki beta-adrenolityczne mogą zaostrzać objawy, zwłaszcza na początku leczenia.

Znieczulenie

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu blokada receptorów beta zmniejsza częstość występowania zaburzeń rytmu serca i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas indukcji znieczulenia i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuację podtrzymującej blokady receptorów beta w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi mieć świadomość istnienia blokady receptorów beta ze względu na możliwość interakcji z innymi lekami, które mogą prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszonej zdolności odruchów do kompensacji utraty krwi. Jeśli odstawienie beta-adrenolityków przed zabiegiem chirurgicznym zostanie uznane za konieczne, należy to robić stopniowo i zakończyć około 48 godzin przed znieczuleniem.

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie ramipryl może blokować tworzenie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać dzień przed zabiegiem. Jeśli wystąpi niedociśnienie, które uważa się za spowodowane tym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości podawanych płynów.

Łuszczyca

Pacjenci z łuszczyką lub z łuszczyką w wywiadzie powinni otrzymywać beta-adrenolityki dopiero po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Guz chromochłonny nadnerczy

U pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym guzem chromochłonnym nadnerczy bisoprolol należy zawsze podawać w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory alfa.

Tyreotoksykoza

Podczas leczenia bisoprololem objawy tyreotoksykozy mogą być maskowane.

Niewydolność serca

Brak doświadczenia terapeutycznego w leczeniu niewydolności serca bisoprololem u pacjentów z następującymi chorobami i stanami:

- cukrzyca insulinozależna (typ I),
- ciężkie zaburzenia czynności nerek,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- kardiomiopatia restrykcyjna,
- wrodzona wada serca,
- hemodynamicznie istotna organiczna wada zastawek,
- zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Laktoza

RABADA zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Lek RABADA zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek), w porównaniu z zastosowaniem leku działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Sakubitryl/walsartan

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ono ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Leczenia ramiprylem nie wolno rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu. Leczenia sakubitrylem/walsartanem nie wolno rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu.

Procedury pozaustrojowe

Procedury pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ładunku ujemnym, takie jak dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem niektórych błon wysokoprzepływowych (np. błon z poliakrylonitrylu) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu z powodu zwiększonego ryzyka ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeżeli leczenie takie jest konieczne, należy rozważyć użycie innego typu błony dializacyjnej lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Chociaż stężenie potasu w surowicy zwykle pozostaje w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania ramiprylu z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i-kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jako diuretyk oszczędzający potas, tak jak amiloryd. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania ramiprylu z wyżej wymienionymi lekami. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z cyklosporyną może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z heparyną może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, środki znieczulające, spożycie bardzo dużej ilości alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna)

Należy spodziewać się nasilenia ryzyka niedociśnienia.

Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać liczbę krwinek

Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji hematologicznych.

Sole litu

Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może powodować zwiększenie toksyczności litu. Należy kontrolować stężenie litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina

Jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych może nasilać działanie obniżające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Zjawisko to wydawało się bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Jednoczesne podawanie bisoprololu z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi może nasilać działanie obniżające stężenie cukru we krwi. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy

Jednoczesne stosowanie leku RABADA i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NLPZ) może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie bisoprololu i ramiprylu. Ponadto jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek i nasilenia kalemii. Leki te stosowane jednocześnie należy podawać ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni; należy też rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo.

Racekadotryl: inhibitory mTOR

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. Syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne / leki przeciwpсихotyczne / leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z niektórymi lekami znieczulającymi, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwpсихotycznymi może spowodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego.

Jednoczesne stosowanie bisoprololu z lekami znieczulającymi może prowadzić do zmniejszenia odruchowej tachykardii i zwiększonego ryzyka niedociśnienia.

Sympatykomimetyki

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu leków.

Leki sympatykomimetyczne, które pobudzają zarówno receptory beta-, jak i alfa-adrenergiczne (np. norepinefryna, epinefryna): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawnić ich działanie zwężające naczynia, za pośrednictwem receptora alfa-adrenergicznego, prowadzące do zwiększenia ciśnienia tętniczego oraz do zaostrzenia chromania przestankowego. Takie interakcje uważa się za bardziej prawdopodobne w przypadku niewybiórczych beta-adrenolityków.

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, takie jak klonidyna i inne (np. metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna)

Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może nasilić niewydolność serca poprzez zmniejszenie napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń). Nagłe odstawienie leku, zwłaszcza przed zmniejszeniem dawki beta-adrenolityku, może zwiększyć ryzyko nadciśnienia „z odbicia”.

Leki przeciwartmyczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon)

Możliwe zwiększenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz nasilenie działania inotropowego ujemnego.

Antagoniści wapnia typu werapamilu i w mniejszym stopniu typu diltiazemu

Negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie werapamilu pacjentom leczonym beta-adrenolitykami może prowadzić do głębokiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny, np. felodypina i amlodypina:

Jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia; nie można też wykluczyć zwiększonego ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór serca u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron)

Możliwe zwiększenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki parasympatykomimetyczne

Jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększać ryzyko wystąpienia bradykardii.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry)

Jednoczesne stosowanie może nasilać działanie ogólnoustrojowe bisoprololu.

Glikozydy naparstnicy

Zwolnienie częstości akcji serca i wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Meflochina

Zwiększone ryzyko wystąpienia bradykardii.

Inhibitory monoaminoooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B)

Nasilone działanie hipotensyjne leków beta-adrenolitycznych, ale również ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W oparciu o istniejące dane dotyczące pojedynczych składników lek RABADA nie jest zalecany do stosowania w pierwszym trymestrze ciąży i jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Bisoprolol

Działanie farmakologiczne bisoprololu może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) rozwój płodu lub noworodka (zmniejszenie przepływu przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem; u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia)). Jeśli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, zaleca się stosowanie wybiórczych beta₁-adrenolityków.

Bisoprololu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli stosowanie bisoprololu zostanie uznane za konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez łożysko i rozwój płodu. W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu należy rozważyć inne leczenie. Noworodek musi pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Objawów hipoglikemii i bradykardii należy na ogół spodziewać się w pierwszych trzech dobach życia.

Ramipryl

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działań teratogennych po zastosowaniu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, choć nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuowanie leczenia inhibitorami ACE nie zostanie uznane za konieczne, leczenie pacjentek planujących ciążę należy zmienić na inne leki przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać, a w razie konieczności należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Stwierdzono, że narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitory ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i czaszki płodu. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku RABADA w okresie laktacji.

Nie wiadomo, czy bisoprolol przenika do mleka ludzkiego. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania bisoprololu.

Ponieważ nie są dostępne żadne dane dotyczące stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania ramiprylu w tym okresie i preferuje się inne produkty lecznicze o dokładniej określonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Wpływ na płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności po zastosowaniu leku RABADA.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek RABADA nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi, w szczególności na początku leczenia lub podczas zmiany produktów leku, a także w połączeniu z alkoholem. W rezultacie zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane bisoprololu to ból głowy, zawroty głowy, nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie, zimne kończyny, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcia, osłabienie i uczucie zmęczenia.

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy, suchy kaszel oraz reakcje spowodowane niedociśnieniem. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia/agranulocytoza.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych i (lub) stosowania po wprowadzeniu do obrotu bisoprololu lub ramiprylu stosowanych oddzielnie i sklasyfikowanych zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów MedDRA i z następującą częstością występowania obserwowano następujące działania niepożądane: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
Klasyfikacja układowo-narządowa		Bisoprolol	Ramipryl
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	-	Niezbyt często
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	-	Rzadko
	Pancytopenia	-	Nieznana
	Leukopenia	-	Rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	-	Rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	-	Rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH	-	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkt 4.5)	-	Nieznana
	Zwiększenie stężenia potasu we krwi, odwracalne po odstawieniu	-	Często
	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi	-	Nieznana
	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	-	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju	-	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często	-
	Koszmary senne, omamy	Rzadko	-
	Spłątanie	-	Bardzo rzadko

MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	-	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	-	Niezbyt często
	Parestezja	-	Niezbyt często
	Senność	-	Niezbyt często
	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno	-	Nieznana
	Omdlenie	Rzadko	Często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	-	Niezbyt często
	Zmniejszone wydzielanie łez (do rozważenia, jeśli pacjent używa soczewek kontaktowych)	Rzadko	-
	Zapalenie spojówek	Bardzo rzadko	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	-	Rzadko
	Zaburzenia słuchu	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	-	Niezbyt często
	Częstoskurcz	-	Niezbyt często
	Bradykardia	Bardzo często	-
	Nasilenie niewydolności serca	Często	-
	Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego	Niezbyt często	-
	Zaburzenia rytmu serca	-	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	-	Niezbyt często
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze i skutki związane z niedociśnieniem	Często	Często
	Wrażenie ziębnięcia lub drętwienia kończyn	Często	-
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Rzadko
	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)	-	Niezbyt często
	Objaw Raynauda	-	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego,	Kaszel	-	Często
	Duszność	-	Często

MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli, w tym nasilenie astmy	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zapalenie oskrzeli	-	Często
	Zapalenie zatok	-	Często
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	-	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	Często
	Zaparcia	Często	Niezbyt często
	Biegunka	Często	Często
	Nudności	Często	Często
	Wymioty	Często	Często
	Niestrawność	-	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	-	Bardzo rzadko
	Aftowe zapalenie jamy ustnej	-	Nieznana
	Zapalenie języka	-	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby	Rzadko	Nieznana
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej	-	Niezbyt często
	Żółtaczka cholestatyczna	-	Rzadko
	Uszkodzenie komórek wątroby	-	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	-	Często
	Świąd	-	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często
	Pokrzywka	-	Rzadko
	Reakcje nadwrażliwości na światło	-	Bardzo rzadko
	Nadmierna potliwość	-	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), wysypka)	Rzadko	-
	Nasilenie łuszczycy	-	Nieznana
	Rumień wielopostaciowy	-	Nieznana
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka Zespół Stevensa-Johnsona	-	Nieznana

MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
	Łuszczyca, wysypka o typie pęcherzycy lub lisza na skórze lub błonach śluzowych, łysienie	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Często
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często	-
	Ból stawów	-	Niezbyt często
	Ból mięśni	-	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Zwiększone oddawanie moczu	-	Niezbyt często
	Nasilenie występującego wcześniej białkomoczu	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenie erekcji	-	Niezbyt często
	Zaburzenia potencji	Rzadko	-
	Zmniejszenie libido	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często	Często
	Uczucie zmęczenia	Często	Często
	Ból w klatce piersiowej	-	Często
	Obrzęki obwodowe	-	Niezbyt często
	Gorączka	-	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększone stężenia triglicerydów	Rzadko	-
	Zmniejszone stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)	-	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwwądrowych	-	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)	-	Nieznana

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

<mailto:Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji na temat przedawkowania produktu RABADA u ludzi.

Bisoprolol

Objawy

Ogólnie, najczęstsze objawy przedawkowania leków beta-adrenolitycznych to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania (maksymalnie: 2000 mg) bisoprololu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, u których wystąpiła bradykardia i (lub) niedociśnienie tętnicze; wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Istnieją znaczne, indywidualne różnice dotyczące wrażliwości na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu; prawdopodobnie pacjenci z niewydolnością serca są bardzo wrażliwi.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie bisoprololem oraz zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy. Na podstawie spodziewanego działania farmakologicznego oraz zaleceń dla innych beta-adrenolityków należy rozważyć następujące postępowanie, o ile jest to uzasadnione klinicznie.

Bradykardia: Podać dożylnie atropinę. Jeśli reakcja jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach może być konieczne przezżylnie wszczęcie stymulatora serca.

Niedociśnienie tętnicze: Należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia. Korzystne może być dożylnie podanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia): Należy monitorować stan pacjenta i podać izoprenalinę we wlewie dożylnym lub przezżylnie wszczęć stymulator serca.

Ostre pogorszenie niewydolności serca: Podać dożylnie leki moczopędne, leki o działaniu inotropowym dodatnim, leki rozszerzające naczynia. *Skurcz oskrzeli:* Podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, beta2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilina.

Hipoglikemia: Podać dożylnie glukozę.

Ramipryl

Objawy

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Postępowanie

Pacjentów należy ściśle monitorować, a leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. Zalecane postępowanie to przede wszystkim detoksykacja (płukanie żołądka, podanie adsorbentów)

oraz działania mające na celu przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów alfa₁-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest słabo usuwany z krążenia ogólnego podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory ACE, inne kombinacje Kod ATC: C09BX05

Mechanizm działania

Bisoprolol

Bisoprolol jest beta₁-adrenolitykiem o dużej wybiórczości, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i istotnego klinicznie działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie małe powinowactwo do receptorów beta₂ mięśni gładkich oskrzeli i naczyń, jak również do receptorów beta₂, związanych z regulacją metaboliczną. Dlatego zazwyczaj bisoprolol nie wywiera wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta₂. Wybiórcze działanie na receptory beta₁-adrenergiczne utrzymuje się również poza zakresem dawek terapeutycznych.

Ramipryl

Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy – czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń krwionośnych.

Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętna reakcja na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (u tych osób z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj występuje mała aktywność reniny) niż u pacjentów innych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Bisoprolol

Bisoprolol nie ma znaczącego działania inotropowego ujemnego.

Bisoprolol osiąga maksymalne działanie 3-4 godziny po podaniu. Ze względu na okres półtrwania wynoszący 10-12 godzin, bisoprolol działa przez 24 godziny.

Maksymalne działanie bisoprololu obniżające ciśnienie krwi osiąga się zwykle po 2 tygodniach.

W przypadku doraźnego podania pacjentom z chorobą niedokrwienną serca bez przewlekłej niewydolności serca bisoprolol zmniejsza częstość akcji serca i objętość wyrzutową, a tym samym pojemność minutową serca i zużycie tlenu. W przypadku długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy zmniejsza się. Sugeruje się, że mechanizmem działania leżącym u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-adrenolityków jest zmniejszenie aktywności reninowej osocza.

Poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych w sercu bisoprolol hamuje reakcję na pobudzenie współczulne. Skutkuje to zwolnieniem czynności serca i osłabieniem kurczliwości, powodując zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, co jest pożądanym efektem w przypadku dławicy piersiowej związanej z istniejącą chorobą wieńcową.

Ramipryl

Nadciśnienie tętnicze

Podanie ramiprylu powoduje wyraźne zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie występują duże zmiany przepływu osocza przez nerki ani wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej bez wyrównawczego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego po podaniu dawki pojedynczej staje się widoczny po upływie 1–2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie po podaniu pojedynczej dawki występuje zwykle 3–6 godzin po doustnym zastosowaniu leku. Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu dawki pojedynczej utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół uzyskiwane po 3–4 tygodniach. Wykazano stałość działania przeciwnadciśnieniowego podczas leczenia długoterminowego trwającego 2 lata.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego (zjawiska „z odbicia”).

Niewydolność serca

Wykazano, że oprócz konwencjonalnego leczenia z zastosowaniem leków moczopędnych i opcjonalnie glikozydów nasercowych ramipryl jest skuteczny u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV według NYHA (New York Heart Association). Lek miał korzystny wpływ na hemodynamikę serca (obniżał ciśnienie napełniania lewej i prawej komory, zmniejszał całkowity obwodowy opór naczyniowy, zwiększał pojemność minutową serca i poprawiał wskaźnik sercowy). Zmniejszał także aktywację neuroendokrynną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bisoprolol

Do badania CIBIS II włączono łącznie 2647 pacjentów. U 83% (N = 2202) występowała niewydolność serca klasy III wg NYHA, a u 17% (N = 445) – klasy IV wg NYHA. U tych pacjentów występowała stabilna objawowa skurczowa niewydolność serca (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$, w badaniu echokardiograficznym). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (redukcja względna 34%). Obserwowano zmniejszenie częstości nagłych zgonów (3,6% vs. 6,3%, redukcja względna 44%) oraz liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% vs. 17,6%, redukcja względna 36%). Ponadto stwierdzono istotną poprawę stanu czynnościowego według klasyfikacji NYHA. Podczas rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki bisoprololu występowały hospitalizacje z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia tętniczego (0,23%) i ostrej dekompensacji (4,97%), ale ich częstość nie była większa niż w grupie placebo (0%, 0,3% i 6,74%). W trakcie całego badania liczba udarów mózgu zakończonych zgonem i prowadzących do niepełnosprawności wynosiła 20 w grupie leczonej bisoprololem i 15 w grupie placebo.

W badaniu CIBIS III uczestniczyło 1010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą niewydolnością serca (CHF, klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, dotychczas nieleczonych inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi lub antagonistami receptora angiotensyny. Pacjenci otrzymywali bisoprolol w skojarzeniu z enalaprylem przez 6 do 24 miesięcy, po początkowym leczeniu tylko bisoprololem lub enalaprylem przez 6 miesięcy. Obserwowano tendencję do częstszego występowania zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca podczas stosowania bisoprololu we wstępnym 6-miesięcznym okresie leczenia. W analizie zgodnie z protokołem badania nie wykazano równorzędności podawania bisoprololu w leczeniu początkowym w porównaniu do początkowego leczenia enalaprylem, chociaż obie metody rozpoczynania leczenia CHF charakteryzowała podobna częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon i hospitalizację na zakończenie badania (32,4% w grupie wstępnego

leczenia bisoprololem w porównaniu do 33,1 % w grupie wstępnego leczenia enalaprylem, populacja według protokołu badania). Badanie wykazało, że bisoprolol może być również stosowany u osób w podeszłym wieku z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą niewydolnością serca.

Ramipryl

Nadciśnienie tętnicze

Skuteczność działania przeciwnadciśnieniowego ramiprylu została potwierdzona w badaniach nieporównawczych przeprowadzonych na dużą skalę w praktyce ogólnej, jak również w ściśle kontrolowanych badaniach klinicznych. U około 85% pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem samoistnym wystąpiła prawidłowa reakcja na leczenie ramiprylem w dawce 2,5 lub 5 mg/dobę. Odsetek reakcji na monoterapię ramiprylem jest niższy u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (około 40%), chociaż działanie obniżające ciśnienie krwi można wzmocnić poprzez dodanie leku moczopędnego. Stosowanie inhibitora ACE w skojarzeniu z tiazylem zmniejsza również ryzyko hipokaliemii wywołanej leczeniem diuretykami.

Pojedyncza dawka ramiprylu 2,5 do 20 mg podana doustnie pacjentom z nadciśnieniem pierwotnym obniżała zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w sposób zależny od dawki, nie wpływając na prawidłowe dobowe wahania ciśnienia tętniczego ani częstość akcji serca. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występowało po 4–8 godzinach i utrzymywało się przez 24 godziny od podania.

Skuteczność działania przeciwnadciśnieniowego ramiprylu utrzymuje się u pacjentów z cukrzycą, a dane wskazują, że lek ma korzystny wpływ na zmniejszenie wydalania albumin z moczem u pacjentów z cukrzycą i nefropatią.

Ramipryl zmniejsza przerost lewej komory.

Ramipryl jest dobrze tolerowany w praktyce ogólnej; z powodu nietolerancji leku leczenie przerywa maksymalnie 5% pacjentów.

Niewydolność serca

Korzystne działanie ramiprylu w niewydolności serca obejmuje poniższe:

- zmniejszenie obciążenia następczego, co zwiększa objętość wyrzutową komór i poprawia frakcję wyrzutową,
- zmniejszenie obciążenia wstępnego, co zmniejsza przekrwienie płucne i ogólnoustrojowe oraz obrzęki,
- poprawa stosunku podaży tlenu do zapotrzebowania głównie poprzez zmniejszenie zapotrzebowania dzięki zmniejszeniu obciążenia następczego i wstępnego,
- zapobieganie wywoływaniu przez angiotensynę II szkodliwej przebudowy mięśnia sercowego.

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością serca stosowanie pojedynczej doustnej dawki ramiprylu 5 mg lub 10 mg miało korzystny wpływ na zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego z odruchowym wzrostem pojemności minutowej serca.

Wykazano, że działanie ramiprylu jest skuteczne u pacjentów po zawale mięśnia sercowego, ponieważ pomaga ograniczyć szkodliwą przebudowę mięśnia sercowego występującą po zawale.

Przeprowadzone na dużą skalę badanie Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) wykazało, że ramipryl podawany w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę istotnie zmniejszał ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 27% u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca po ostrym zawale mięśnia sercowego. Korzystne działanie ramiprylu widoczne było po 30 dniach leczenia i wydawało się największe u pacjentów z cięższymi uszkodzeniami komór po zawale.

Zapobieganie chorobom sercowo - naczyniowym / nefroprotekcja

Przeprowadzono badanie prewencyjne z kontrolą placebo (badanie HOPE), z udziałem ponad 9 200 pacjentów, w którym ramipryl dołączano do standardowego leczenia. W badaniu wzięli udział pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej albo po przebytym incydencie sercowo-naczyniowym o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie), albo z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (potwierdzona mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, małe stężenie cholesterolu HDL lub palenie tytoniu).

Badanie to wykazało, że ramipryl statystycznie istotnie zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udaru – każdego z osobna i wszystkich łącznie (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy).

Dane z badań klinicznych dotyczących podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, natomiast zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy otrzymującej placebo.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 244 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w 73% z nadciśnieniem samoistnym), w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci otrzymywali małe, średnie lub duże dawki ramiprylu, w celu osiągnięcia stężenia ramiprylatu w osoczu odpowiadającego stężeniu osiąganemu u osób dorosłych po podaniu dawek: 1,25 mg, 5 mg i 20 mg, w przeliczeniu na masę ciała. Pod koniec 4. tygodnia ramipryl okazał się nieskuteczny pod względem punktu końcowego dotyczącego obniżania ciśnienia skurczowego, lecz w największej dawce obniżał ciśnienie rozkurczowe. Ramipryl stosowany w średnich lub dużych dawkach istotnie obniżał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem.

Takiego działania nie obserwowano w 4 tygodniowym, randomizowanym badaniu odstawiania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym zwiększano dawkę ramiprylu, z udziałem 218 dzieci w wieku od 6 do 16 lat (w 75% z nadciśnieniem samoistnym) – wartości zarówno rozkurczowego, jak i skurczowego ciśnienia tętniczego uległy niewielkiemu zmniejszeniu, ale nie powróciły do wartości wyjściowych w sposób istotny statystycznie po zastosowaniu żadnego z trzech ocenianych zakresów dawek [dawki małe (0,625 mg – 2,5 mg), dawki średnie (2,5 mg – 10 mg) lub dawki duże (5 mg – 20 mg)] ramiprylu, przeliczanych odpowiednio do masy ciała. W przypadku ramiprylu nie zaobserwowano liniowej zależności reakcji od dawki u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bisoprolol

Wchłanianie

Bisoprolol po podaniu doustnym wchłania się prawie całkowicie (>90%) z przewodu pokarmowego, a ze względu na niewielki efekt pierwszego przejścia (metabolizm) w wątrobie (około 10% – 15%) jego biodostępność wynosi około 85% – 90%. Biodostępność nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 2-3 godzin. Opisywano też jednak, że szybkość/zakres wchłaniania bisoprololu w jelitach jest wysoce zależna od pH i może się zmieniać. Po podaniu doustnym 10 mg bisoprololu fumaranu zdrowym ochotnikom na czczo średnie maksymalne stężenie bisoprololu w osoczu (C_{max}) wynoszące około 31,86 ng/ml zostało osiągnięte w ciągu około 2 godzin (T_{max}).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 3,2 l/kg mc. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%, przy stosunku metabolizmu wątrobowego do wydalania przez nerki wynoszącym 1:1.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazują, że bisoprolol jest szybko i w dużym stopniu dystrybuowany, ale w niewielkim zakresie przenika przez łożysko, i że lek przenika przez barierę krew-mózg tylko w niewielkim stopniu w porównaniu z metoprololem i propranololem.

Metabolizm

Bisoprolol jest umiarkowanie rozpuszczalny w tłuszczach. Podlega jedynie umiarkowanemu metabolizmowi wątrobowemu. W metabolizmie bisoprololu wykryto tylko szlaki oksydacyjne, bez późniejszej koniugacji. Jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 do nieczynnych metabolitów; jest także metabolizowany przez CYP2D6, co nie wydaje mieć znaczenia klinicznego. Po O-dealkilacji następuje utlenienie do 3 metabolitów kwasu karboksylowego. U człowieka te 3 metabolity nie mają działania antagonistycznego wobec receptorów β -adrenergicznych. Lek ten u człowieka nie ulega też stereoselektywnemu metabolizmowi i nie jest zależny od genetycznego polimorfizmu utleniania podobnego do polimorfizmu debryzochiny. Około 50% dawki bisoprololu jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej, a taka sama część jest metabolizowana w wątrobie. Ponadto bisoprolol, nie będąc lekiem o wysokim klirensie wątrobowym, wykazuje jedynie umiarkowany klirens wątrobowy, a zatem również niewielki efekt pierwszego przejścia ($\leq 10\%$) po podaniu doustnym.

Eliminacja

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema drogami: 50% jest metabolizowane w wątrobie do nieczynnych metabolitów, które następnie są wydalone przez nerki. Pozostałe 50 % jest wydalone przez nerki w postaci niezmienionej. W kale wykryto mniej niż 2% dawki. Klirens całkowity wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu, wynoszący 10-12 godzin, zapewnia 24-godzinną skuteczność podczas stosowania pojedynczej dawki dobowej. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest wydłużony do około 18 godzin u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub do około 13 godzin u pacjentów z marskością wątroby.

Liniowość lub nielineowość

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i niezależna od wieku pacjenta. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do podanej dawki w zakresie dawek od 5 do 20 mg.

Populacje szczególne

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Parametry farmakokinetyczne badano u 18 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym z marskością. Okres półtrwania w fazie eliminacji T_{1/2} po 7 dniach stosowania 10 mg bisoprololu na dobę wynosił 13,5 godziny, a maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 62 g/l (u zdrowych ochotników 36 g/l), co nie prowadziło do klinicznie istotnych zmian w parametrach farmakodynamicznych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W ciągu 12 tygodni kontrolowano pacjentów dializowanych otrzymujących 2,5 mg lub 5 mg bisoprololu na dobę z powodu nadciśnienia. Parametry farmakokinetyczne porównano z parametrami grupy kontrolnej zdrowych ochotników. Okres półtrwania leku w fazie eliminacji $T_{1/2}$ był istotnie wydłużony w dniach bez dializy w porównaniu do grupy ochotników. Stężenie maksymalne (C_{max}) u pacjentów otrzymujących bisoprolol w dawce 2,5 mg było prawie równe stężeniu maksymalnemu (C_{max}) u zdrowych ochotników otrzymujących dawkę 5 mg.

Klirens po podaniu doustnym (CL/F) bisoprololu jest dodatnio skorelowany z klirensiem kreatyniny (CL_{cr}), co wskazuje, że czynność nerek jest częściowo odpowiedzialna za zmienność międzyosobniczą w zakresie farmakokinetyki bisoprololu.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka bisoprololu nie zmienia się do poziomu istotnego klinicznie u osób w podeszłym wieku. Dostosowanie dawki ze względu na wiek pacjenta nie jest konieczne.

Pacjenci z niewydolnością serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenie bisoprololu w osoczu jest większe, a okres półtrwania wydłużony w porównaniu do zdrowych ochotników. Maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi 64 ± 21 ng/ml dla dawki dobowej 10 mg, a okres półtrwania wynosi 17 ± 5 godzin.

Ramipryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i w ciągu godziny osiąga stężenie maksymalne w osoczu. Na podstawie ilości odzyskiwanej z moczu ustalono, że wskaźnik wchłaniania wynosi co najmniej 56% i nie zmienia się w istotnym stopniu w przypadku obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym ramiprylu w dawkach 2,5 mg i 5 mg wynosi 45%.

Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga stężenie maksymalne w osoczu po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie równowagi dynamicznej, po podawaniu raz na dobę typowych dawek ramiprylu, uzyskuje się po około czterech dobach leczenia.

Dystrybucja

Około 73% ramiprylu i około 56% ramiprylatu wiąże się z białkami osocza.

Ramiprylat wiąże się z konwertazą angiotensyny z wysokim powinowactwem w stężeniach podobnych do stężenia enzymu i powoli osiąga równowagę. Ramipryl jest szybko usuwany z krwi i dystrybuowany do różnych tkanek organizmu, przy czym stężenia ramiprylu w wątrobie, nerkach i płucach są znacznie wyższe niż we krwi. Objętość dystrybucji wynosi około 90 l, a względna objętość dystrybucji ramiprylatu około 500 l.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do czynnego metabolitu, ramiprylatu, przez karboksyloesterazy, poza tym do estru i kwasu diketopiperazynowego oraz do glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu, z których wszystkie są nieaktywne.

Eliminacja

Po podaniu doustnym ramiprylu około 60% leku macierzystego i jego metabolitów jest wydalane z moczem, a około 40% z kałem. Ilość leku odzyskiwana z kału może świadczyć zarówno o wydalaniu metabolitów z żółcią, jak i (lub) o leku niewchłoniętym. Mniej niż 2% podanej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionego ramiprylu.

Metabolity są wydalone głównie przez nerki. Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób trójfazowy. Podczas początkowego, szybkiego spadku, oznaczającego dystrybucję leku, okres półtrwania wynosi 2–4 godziny. Z powodu silnego wiązania z ACE oraz powolnej dysocjacji z połączenia z enzymem, ramiprylat cechują dwie fazy eliminacji. W pozornej fazie eliminacji okres półtrwania wynosi 9–18 godzin, a w końcowej fazie eliminacji okres półtrwania jest wydłużony

i wynosi > 50 godzin. Oszacowano, że okres półtrwania ramiprylatu po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ramiprylu zdrowym ochotnikom wynosi od 1,1 do 4,5 godziny w fazie szybkiej początkowej dystrybucji i około 110 godzin w fazie wolnej eliminacji.

Po wielokrotnym podawaniu ramiprylu raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin w przypadku dawek 5–10 mg i jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica ta wiąże się z wysycalną zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu. Stężenie ramiprylu i ramiprylatu w osoczu w stanie stacjonarnym, po podawaniu raz na dobę typowych dawek ramiprylu, uzyskuje się po około 2–4 dobach leczenia. Nie przewiduje się znaczącej kumulacji ramiprylatu przy wielokrotnym podawaniu dawek dobowych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Liniowość lub nieliniowość

Badania wykazały, że maksymalne stężenie ramiprylatu w surowicy jest bezpośrednio związane z dawką. Stopień wchłaniania i hydrolizy ramiprylu do ramiprylatu wydaje się podobny w zakresie dawek od 5 do 50 mg, ponieważ maksymalne stężenie ramiprylatu w osoczu było liniowo zależne od dawki ramiprylu w tym zakresie. Niewielka nieliniowość w związku między dawką a stężeniami ramiprylu i ramiprylatu w osoczu po podaniu dawek 10 i 20 mg u zdrowych ochotników była zbyt mała, aby wskazywać na jakiegokolwiek prawdopodobne znaczenie kliniczne.

Populacje szczególne

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu ulega spowolnieniu na skutek zmniejszenia aktywności esteraz wątrobowych, a stężenie ramiprylu w osoczu zwiększa się u tych pacjentów. Maksymalne stężenia ramiprylatu u takich pacjentów nie różnią się jednak od występujących u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Wydalanie ramiprylatu przez nerki jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Powoduje to zwiększenie stężenia ramiprylatu w osoczu, które zmniejsza się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki na podstawie wartości klirensu kreatyniny.

Laktacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej nie wykrywa się ramiprylu w mleku matki. Skutek po podaniu dawek wielokrotnych nie jest jednak znany.

Osoby w podeszłym wieku

Badanie farmakokinetyczne z podawaniem pojedynczej dawki przeprowadzone na ograniczonej liczbie pacjentów w podeszłym wieku wykazało, że u starszych pacjentów maksymalne stężenia ramiprylatu oraz pole powierzchni pod krzywą stężenia ramiprylatu w czasie (AUC) są wyższe. Średnie stężenie maksymalne i okres półtrwania ramiprylu w surowicy były nieznacznie wyższe u osób w podeszłym wieku niż u młodszych ochotników. Także odzysk z moczu nie różnił się od tego u młodszych ochotników. Zatem dane farmakokinetyczne ramiprylu i ramiprylatu u pacjentów w podeszłym wieku (65–76 lat) były podobne do odpowiadających im danych uzyskanych u młodszych, zdrowych osób. Opisywano jednak także wyższe stężenia krążącego ramiprylatu u ochotników w podeszłym wieku (średni wiek 77 lat, zakres od 61 do 84 lat), pomimo pozornie prawidłowej czynności nerek, w porównaniu do młodszych ochotników (w wieku od 21 do 30 lat).

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu oceniano u 30 dzieci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 2 do 16 lat, o masie ciała ≥ 10 kg. Po zastosowaniu dawek od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Ramiprylat osiągał maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2–3 godzin. Klirens ramiprylatu jest silnie skorelowany z logarytmem masy ciała ($p < 0,01$), jak również z dawką ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększają się wraz z wiekiem dzieci w całym zakresie stosowanych dawek. Dawka 0,05 mg/kg mc. u dzieci powodowała uzyskanie stężenia porównywalnego do stwierdzanego u osób dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg.

Dawka 0,2 mg/kg mc. podawana dzieciom powodowała uzyskanie stężenia większego niż stwierdzone u osób dorosłych otrzymujących maksymalną zalecaną dawkę 10 mg na dobę.

Pacjenci z niewydolnością serca

Farmakokinetykę ramiprylu badano u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III-IV wg NYHA) po doustnym podaniu pojedynczej dawki 5 mg. Maksymalne stężenie ramiprylu w osoczu wynosiło $57,0 \pm 26,8$ ng/ml po 1,4 h; $T_{1/2}$ wynosił $2,4 \pm 1,2$ godz. Maksymalne stężenie ramiprylatu wynosiło $27,9 \pm 24$ ng/ml po 4,6 godz.; $T_{1/2}$ dla substancji czynnej wynosił $6 \pm 4,2$ godz. Całkowity odzysk ramiprylu i metabolitów z moczu wynosił średnio $39 \pm 17,5\%$ w ciągu 96 godzin.

U wszystkich pacjentów zaobserwowano 95% zahamowanie aktywności ACE, a 80% zahamowanie utrzymywało się przez 24 godziny. Stężenia leku i aktywnego metabolitu w osoczu były większe i pozostawały mieralne dłużej, z bardziej trwałym hamowaniem aktywności ACE niż opisywane u zdrowych ochotników. Wytwarzanie czynnego metabolitu, ramiprylatu, nie uległo zmniejszeniu, lecz uległo spowolnieniu. Wyniki te wskazują, że w przypadku tych pacjentów odpowiednia może być mała dawka, z indywidualnym dostosowywaniem dawki, początkowo z użyciem niższych dawek (1,25-2,5 mg) oraz że dawki powyżej 5 mg mogą być rzadko konieczne.

Rasa

Działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów konwertazy angiotensyny jest na ogół słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bisoprolol

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję bisoprolol nie miał wpływu na płodność ani inne ogólne wyniki reprodukcji.

Tak jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol stosowany w dużych dawkach wykazywał toksyczne działanie u ciężarnej samicy (zmniejszone przyjmowanie pokarmu i zmniejszenie masy ciała) i toksyczne działanie na zarodek/płód (zwiększona częstość resorpcji płodu, zmniejszona masa urodzeniowa potomstwa, opóźniony rozwój fizyczny), jednak nie wykazywał działania teratogennego

Ramipryl

Stwierdzono, że podawanie doustnych dawek ramiprylu nie powoduje ostrej toksyczności u gryzoni i psów. Przeprowadzono badania, w których szczurom, psom i małpom długotrwale podawano doustne dawki leku. U tych 3 gatunków stwierdzono zmiany stężenia elektrolitów w osoczu oraz zmiany w obrazie krwi. U psów i małp po podaniu ramiprylu w dawce 250 mg/kg/dobę stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest wyrazem aktywności farmakodynamicznej tego leku. Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg/dobę; nie występowało szkodliwe działanie. Nieodwracalne uszkodzenie nerek zaobserwowano u bardzo młodych szczurów, którym podano pojedynczą dawkę ramiprylu.

Badania toksycznego wpływu na rozmnażanie prowadzone na szczurach, królikach i małpach nie wykazały teratogennych właściwości leku.

Płodność nie uległa zmniejszeniu ani u samic, ani u samców szczura.

Podawanie ramiprylu w dawkach dobowych 50 mg/kg mc. lub większych samicom szczura podczas ciąży i laktacji powodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa.

Szczegółowe badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów badawczych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

Ocena ryzyka środowiskowego

RABADA zawiera znane substancje czynne, bisoprolol i ramipryl. RABADA będzie przepisywany jako bezpośredni zamiennik indywidualnych dawek bisoprololu i ramiprylu, tak więc nie nastąpi zwiększenie narażenia środowiskowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna

Alkohol poliwinylowy

Kroskarmeloza sodowa (E 468)

Sodu stearylofumaran

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Krospowidon typ A

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka AquaPolish P yellow

Hypromeloza (E 464)

Hydroksypropyloceluloza (E 463)

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Talk (E 553b)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Oślonka kapsułki :

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony (E 172) – [w kapsułkach 10 mg+10 mg, 10 mg+5 mg, 5 mg+5 mg, 5 mg+2,5 mg]

Żelaza tlenek żółty (E 172) – [w kapsułkach 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]

Żółcień chinolinowa (E 104) – [w kapsułkach 5 mg+2,5 mg, 2,5 mg+2,5 mg, 2,5 mg+1,25 mg]

Tusz:

Szelak (E 904)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Kapsułki 5 mg + 2,5 mg, 2,5 mg + 2,5 mg, 2,5 mg + 1,25 mg
2 lata

Kapsułki 10 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 5 mg + 5 mg
30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry BOPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Blistry i ulotka informacyjna dla pacjenta są zapakowane w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań 10, 30, 60 lub 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

RABADA, 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde

Pozwolenie nr

RABADA, 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde

Pozwolenie nr

RABADA, 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde

Pozwolenie nr

RABADA, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Pozwolenie nr

RABADA, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Pozwolenie nr

RABADA, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO