

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ladinorm, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Ladinorm, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Ladinorm, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Ladinorm, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ladinorm, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera 5 mg ramiprylu i 5 mg bisoprololu fumaranu.

Ladinorm, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera 5 mg ramiprylu i 10 mg bisoprololu fumaranu.

Ladinorm, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera 10 mg ramiprylu i 5 mg bisoprololu fumaranu.

Ladinorm, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera 10 mg ramiprylu i 10 mg bisoprololu fumaranu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ladinorm, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Ladinorm, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera 0,0960 mg azorubiny (karmioizyny)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Ladinorm, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:

Samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa, bez oznaczeń, wielkości 2, z matowym korpusem w kolorze żółtawobiałym i matowym wieczkiem w kolorze ciemnoróżowym, zawierająca 2 tabletki. Jedna tabletka, zawierająca ramipryl jest to okrągła, obustronnie wypukła tabletka w jasnożółtym kolorze, bez żadnych oznaczeń; na powierzchni tabletki mogą występować białe i żółtawo-brązowe plamki. Druga tabletka, zawierająca bisoprololol, jest to okrągła, obustronnie wypukła tabletka w kolorze białym lub zbliżonym do białego, z napisem E po jednej stronie i bez żadnego oznakowania po drugiej stronie.

Ladinorm, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:

Samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa, bez oznaczeń, wielkości 0, z matowym korpusem w kolorze żółtym i matowym wieczkiem w kolorze ciemnoróżowym, zawierająca 2 tabletki. Jedna tabletka, zawierająca ramipryl jest to okrągła, obustronnie wypukła tabletka w jasnożółtym kolorze, bez żadnych oznaczeń; na powierzchni tabletki mogą występować białe i żółtawo-brązowe plamki. Druga tabletka, zawierająca bisoprololol, jest to okrągła, obustronnie wypukła tabletka w kolorze białym lub zbliżonym do białego, z napisem E po jednej stronie i bez żadnego oznakowania po drugiej stronie.

Ladinorm, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:

Samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa, bez oznaczeń, wielkości 0, z matowym korpusem w kolorze żółtawobiałym i matowym wieczkiem w kolorze ciemnofioletowym, zawierająca 2 tabletki.

Jedna tabletkę, zawierającą ramipryl jest to okrągła, obustronnie wypukła tabletkę w jasnożółtym kolorze, bez żadnych oznaczeń; na powierzchni tabletki mogą występować białe i żółtawo-brązowe plamki. Druga tabletkę, zawierającą bisoprololol, jest to okrągła, obustronnie wypukła tabletkę w kolorze białym lub zbliżonym do białego, z napisem E po jednej stronie i bez żadnego oznakowania po drugiej stronie.

Ladinorm, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:

Samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa, bez oznaczeń, wielkości 0, z matowym korpusem w kolorze żółtym i matowym wieczkiem w kolorze ciemnofioletowym, zawierająca 2 tabletki. Jedna tabletkę, zawierającą ramipryl jest to okrągła, obustronnie wypukła tabletkę w jasnożółtym kolorze, bez żadnych oznaczeń; na powierzchni tabletki mogą występować białe i żółtawo-brązowe plamki. Druga tabletkę, zawierającą bisoprololol, jest to okrągła, obustronnie wypukła tabletkę w kolorze białym lub zbliżonym do białego, z napisem E po jednej stronie i bez żadnego oznakowania po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złożony produkt leczniczy Ladinorm jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową jest to 1 kapsułka o odpowiedniej mocy.

Ladinorm nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia.

Przed zmianą leczenia na Ladinorm pacjenci powinni być dobrze kontrolowani na stałych dawkach leków wchodzących w skład produktu złożonego, podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów. Pacjenci powinni być stabilni na takich samych dawkach bisoprololu i ramiprylu podawanych z taką samą częstością przez co najmniej 4 tygodnie. Dawkę produktu leczniczego Ladinorm należy ustalić na podstawie dawek leków wchodzących w skład tego produktu złożonego, stosowanych w momencie zmiany leczenia.

Rozpoczynanie leczenia lub zmianę dawkowania, jeśli to konieczne, należy przeprowadzać za pomocą oddzielnych produktów każdej substancji czynnej produktu złożonego i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można rozpocząć leczenie produktem złożonym o odpowiedniej mocy.

Z powodu zawartości bisoprololu leczenia nie należy przerywać nagle, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Nagłe odstawienie leku może prowadzić do nagłego pogorszenia stanu pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Aby określić optymalną dawkę początkową i podtrzymującą u chorych z zaburzeniami czynności nerek należy dobierać oddzielnie dawkę ramiprylu i oddzielnie dawkę bisoprololu.

Dawkę dobową u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalić na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2).

Ramipryl:

- Jeśli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 10 mg;
- Jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-60 ml/min, maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 5 mg;
- U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych hemodializami: ramipryl jest w niewielkim stopniu usuwany podczas dializy; maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 5 mg. Ramipryl należy podawać kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Bisoprolol:

- U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zazwyczaj nie jest konieczna modyfikacja dawki bisoprololu.
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) maksymalna dawka bisoprololu wynosi 10 mg na dobę.
- Doświadczenie w stosowaniu bisoprololu u pacjentów dializowanych jest ograniczone; nie ma jednak dowodów na to, aby konieczna była zmiana schematu dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Ladinorm nie jest odpowiedni do leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, gdyż u takich pacjentów maksymalna zalecana dawka dobową ramiprylu wynosi 2,5 mg.

Osoby w podeszłym wieku

Początkowe dawki *ramiprylu* powinny być mniejsze, a późniejsze zwiększanie dawki powinno odbywać się wolniej z powodu większego prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych, szczególnie u osób w bardzo zaawansowanym wieku i ogólnie słabych.

Nie jest konieczna modyfikacja dawki bisoprololu.

Zwiększanie dawki, jeśli to konieczne, należy przeprowadzać za pomocą oddzielnych produktów każdej substancji czynnej produktu złożonego i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można rozpocząć leczenie produktem złożonym o odpowiedniej mocy.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Ladinorm u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ladinorm u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Produkt leczniczy Ladinorm należy przyjmować w jednej dawce dobowej, rano, z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości i popijać płynem. Kapsułek nie należy żuć ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bisoprolol, ramipryl lub jakiegokolwiek inny inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *Angiotensin Converting Enzyme*; ACE), lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (wrodzony, idiopatyczny lub związany z przyjęciem inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin II receptor antagonist*; AIIIRA)).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem/walsartanem (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).

- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej zaopatrującej jedną czynną nerkę.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Hipotonia lub niestabilność hemodynamiczna.
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).
- Ostra niewydolność serca lub epizody niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków inotropowych.
- Wstrząs kardiogeny.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez stymulatora serca).
- Zespół chorego węzła zatokowego
- Blok zatokowo-predsionkowy.
- Objawowa bradykardia.
- Objawowa hipotonia.
- Ciężka astma oskrzelowa.
- Ciężkie postaci choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy (patrz punkt 4.4).
- Kwasica metaboliczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania poszczególnych składników tego preparatu złożonego odnoszą się również do produktu leczniczego Ladinorm.

Ramipryl

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

W czasie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl, lub antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). Jeśli kontynuowanie terapii inhibitorem ACE/AIIRA nie jest bezwzględnie konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inne leki hipotensyjne o ustalonym profilu bezpieczeństwa w czasie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży leczenie inhibitorami ACE/lekami z grupy AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli jest to konieczne, rozpocząć leczenie innymi lekami (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci zagrożeni szczególnym ryzykiem hipotonii

- *Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*
U pacjentów ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron istnieje ryzyko nagłego silnego spadku ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek z powodu zahamowania aktywności ACE, szczególnie w przypadku podania inhibitora ACE lub jednoczesnego podania leku moczopędnego po raz pierwszy lub w zwiększonej dawce.
Istotnej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, z koniecznością nadzoru medycznego, w tym monitorowania ciśnienia tętniczego, należy spodziewać się na przykład u:
 - pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym.
 - pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca
 - pacjentów z istotnym hemodynamicznie zmniejszeniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. ze stenozą zastawki aortalnej lub mitralnej)
 - pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i czynną drugą nerką
 - pacjentów, u których istnieje lub może się rozwinąć niedobór płynów lub soli (w tym u pacjentów otrzymujących leki moczopędne)
 - pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
 - pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami wywołującymi hipotonię.

Generalnie zaleca się, aby przed włączeniem leczenia skorygować odwodnienie, hipowolemię lub niedobór soli (aczkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca takie postępowanie należy starannie wyważyć z ryzykiem przeciążenia płynami).

- *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS)*
Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko hipotonii, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (łącznie z ostrą niewydolnością nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnej blokady RAAS poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą kontrolą czynności nerek, stężeń elektrolitów i ciśnienia tętniczego. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.
- *Przełściowa lub utrzymująca się niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*
- *Pacjenci zagrożeni ryzykiem niedokrwienia serca lub mózgu w przypadku ostrej hipotonii*
Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru lekarskiego.

Osoby w podeszłym wieku: patrz punkt 4.2.

Leczenie chirurgiczne

Zaleca się, aby - o ile to możliwe – na dzień przed operacją przerwać leczenie inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl.

Kontrola czynności nerek

Przed włączeniem i w trakcie leczenia należy kontrolować czynność nerek i odpowiednio dostosować dawkę, szczególnie w pierwszych tygodniach terapii. Produkt leczniczy Ladinorm nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia (patrz punkt 4.2). Szczególnie staranna kontrola konieczna jest u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko pogorszenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

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

Ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez zaburzeń) może zwiększać się u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki mogące wywoływać obrzęk naczynioruchowy, takie jak inhibitory mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*; punkt uchwytu dla rapamycyny u ssaków) (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus); gliptyny (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, widadgliptyna) lub inhibitory neprylizyny (NEP) (np. racekadotryl). Łączenie ramiprylu z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane z uwagi na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

W przypadku obrzęku naczynioruchowego produkt leczniczy Ladinorm należy odstawić.

Należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin. Pacjent może zostać wypisany do domu dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). Pacjenci ci zgłaszali się do lekarza z bólem brzucha (z nudnościami lub wymiotami lub bez nich).

Reakcje anafilaktyczne podczas terapii odczulającej

W czasie inhibicji ACE zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia i nasilenia reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergenów. Przed terapią odczulającą należy rozważyć tymczasowe odstawienie ramiprylu.

Monitorowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia

U niektórych chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano hiperkaliemię. Zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii istnieje u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w starszym wieku (≥ 70 lat), z niekontrolowaną cukrzycą oraz u pacjentów przyjmujących sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenia potasu w osoczu, a także u pacjentów w takich stanach jak odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna. Jeśli potrzebne jest stosowanie wyżej wymienionych leków, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieadekwatnego wydzielania z wazopresyny (ang. *Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone secretion*; SIADH) z następczą hiponatremią. Zaleca się, aby u osób w starszym wieku i u innych pacjentów zagrożonych ryzykiem hiponatremii regularnie kontrolować stężenia sodu w surowicy.

Neutropenia/agranulocytoza

W rzadkich przypadkach obserwowano neutropenię/agranulocytozę oraz małopłytkowość i niedokrwistość, a także opisywano zahamowanie czynności szpiku. Zaleca się regularną kontrolę leukocytozy w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w pierwszym okresie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeń rumieniowaty lub twardzina układowa) lub leczonych innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany w obrazie krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras. Ramipryl, podobnie jak inne inhibitory ACE, może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania nadciśnienia niskoreninowego w populacji osób z nadciśnieniem rasy czarnej.

Kaszel

W czasie stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Kaszel ten jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględniać kaszel indukowany inhibitorem ACE.

Bisoprolol

Szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca nie należy nagle przerywać leczenia bisoprololem, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne, ponieważ może to prowadzić do przejściowego pogorszenia stanu serca.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując bisoprolol u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z niewydolnością serca.

Należy zachować ostrożność stosując bisoprolol w następujących sytuacjach:

- Skurcz oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby płuc). Mimo iż kardioselektywne (beta-1-selektywne) beta-adrenolityki mogą mieć słabszy wpływ na czynność płuc niż beta-adrenolityki nieselektywne, należy ich unikać, podobnie jak wszystkich leków z tej grupy, u pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc, o ile nie ma silnych wskazań klinicznych do ich stosowania. Jeśli takie wskazania istnieją, bisoprolol może być stosowany z zachowaniem ostrożności. W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc mogących dawać objawy należy jednocześnie stosować leki rozszerzające oskrzela. W rzadkich przypadkach może dojść do zwiększenia oporu w drogach oddechowych u pacjentów z astmą, w związku z czym konieczne może być zwiększenie dawki leków pobudzających receptory beta-2-adrenergiczne.
- Cukrzyca z dużymi wahaniami stężeń glukozy we krwi. Może dojść do zamaskowania objawów hipoglikemii (takich jak tachykardia, kołatanie serca lub poty).

- Ścisła dieta, post.
- Prowadzona aktualnie terapia odczulająca. Podobnie jak inne beta-adrenoliztyki, bisoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergen, jak i nasilenie reakcji anafilaktycznych. Leczenie epinefryną nie zawsze może przynieść oczekiwane działanie terapeutyczne.
- Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia.
- Dławica Prinzmetal. Obserwowano przypadki skurczu tętnic wieńcowych. Pomimo wysokiej beta-1-selektywności bisoprololu nie można całkowicie wykluczyć napadu dławicy piersiowej podczas stosowania bisoprololu u pacjentów z dławicą Prinzmetal.
- Choroba zarostowa tętnic obwodowych. Szczególnie na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów.
- Łuszczyca. U pacjentów z łuszczyką lub z wywiadem łuszczyki beta-adrenoliztyki (np. bisoprolol) można zastosować jedynie po starannym wyważeniu korzyści i ryzyka.
- Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.
- Guz chromochłonny nadnerczy. U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy nie wolno podawać bisoprololu bez blokady receptorów alfa (patrz punkt 4.3).
- Znieczulenie ogólne. U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza częstość występowania arytmii i niedokrwienia mięśnia serca w czasie indukcji znieczulenia i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się, aby kontynuować podtrzymujące leczenie beta-adrenolityczne w okresie okołoperacyjnym. O stosowanej beta-blokadzie musi wiedzieć anestezjolog z uwagi na możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, które mogą doprowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszonej zdolności odruchowej kompensacji utraty krwi. Jeśli konieczne jest odstawienie leku beta-adrenolitycznego przed operacją, należy to robić stopniowo i zakończyć odstawianie leku około 48 godzin przed znieczuleniem.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1 kapsułce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkty lecznicze Ladinorm, 10 mg/5 mg, kapsułki twarde i Ladinorm, 10 mg/10 mg, kapsułki twarde zawierają azorubinę (karmioizynę), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ramipryl

Dane z badań klinicznych wykazują, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) na skutek jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak hipotonia, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (łącznie z ostrą niewydolnością nerek) w porównaniu ze stosowaniem jednego leku działającego na układ RAAS (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Przeciwwskazane skojarzenia:

- *Sakubitryl/walsartan*: Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ takie skojarzenie zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Leczenie ramiprylem wolno rozpocząć dopiero po 36 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu. Leczenie sakubitrylem/walsartanem można rozpocząć nie wcześniej niż po 36 godzinach od ostatniej dawki ramiprylu.
- *Zabiegi pozaustrojowe*: Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem błon o dużej przepuszczalności (np. błony poliakrylonitrylowe) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu z powodu zwiększonego ryzyka ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie innej błony dializacyjnej lub leku hipotensyjnego z innej klasy terapeutycznej.

Środki ostrożności dotyczące stosowania:

- *Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne leki zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprim- w monoterapii i w skojarzeniu z sulfametoksazolem, takrolimus, cyklosporyna):* Może wystąpić hiperkaliemia, dlatego konieczne jest staranne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
- *Leki przeciwnadciśnieniowe (np. moczopędne) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, środki znieczulające, nadużycie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna):* Można oczekiwać zwiększonego ryzyka hipotonii.
- *Wazopresyjne sympatykomimetyki i inne substancje o działaniu wazopresyjnym (np. izoprenalina, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu:* Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego.
- *Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą wpływać na morfologię krwi:* Większe prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).
- *Sole litu:* Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może powodować zwiększenie toksyczności litu. Należy kontrolować stężenie litu.
- *Leki przeciwcukrzycowe w skojarzeniu z insuliną:* Mogą wystąpić reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi.
- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy:* Można spodziewać się osłabienia przeciwnadciśnieniowego działania ramiprylu. Poza tym jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężeń potasu.
- *Inhibitory mTOR lub inhibitory DPP-IV:* U pacjentów przyjmujących jednocześnie takie leki, jak inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub inhibitory DPP-IV (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) możliwe jest zwiększenie ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 4.4).
- *Inhibitory neprylizyny (NEP):* Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE (jak ramipryl) i inhibitorów NEP (jak racekadotryl) opisywano zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Bisoprolol:

Skojarzenia niezalecane:

We wszystkich wskazaniach:

- *Antagoniści wapnia typu werapamilu i w mniejszym stopniu typu diltiazemu:* Ujemny wpływ na kurczliwość mięśnia serca i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylne podawanie werapamilu u pacjentów leczonych lekami beta-adrenolitycznymi może prowadzić do głębokiej hipotonii i bloku przedsionkowo-komorowego.
- *Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (np. klonidyna, metyldopa, moksonidyna, rylmenidyna):* Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może nasilać niewydolność serca poprzez zmniejszanie ośrodkowego napięcia współczulnego (zwolnienie czynności serca i zmniejszenie pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń). Nagłe odstawienie tych leków, szczególnie przed odstawieniem beta-adrenolityku, może zwiększać ryzyko “nadciśnienia z odbicia”.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca:

- *Leki antyarytmiczne klasy I (np. dyzopiramid, chinidyna, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon):* Możliwy jest silniejszy wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększone działanie inotropowo ujemne.

Połączenia wymagające szczególnej ostrożności:

We wszystkich wskazaniach:

- *Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny (np. felodypina, amlodypina, nifedypina):* Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko hipotonii. U pacjentów z niewydolnością serca nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego pogarszania się czynności serca jako pompy.

- *Leki antyarytmiczne klasy III (np. amiodaron):* Wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego może ulec nasileniu.
- *Leki parasympatykomimetyczne:* Jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zwiększając tym samym ryzyko bradykardii.
- *Leki miejscowe zawierające beta-adrenolityki (np. krople do oczu do leczenia jaskry)* mogą nasilać ogólnoustrojowe działania bisoprololu.
- *Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe:* Nasilenie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.
- *Środki znieczulające:* Osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka hipotonii (dokładniejsze informacje dotyczące znieczulenia ogólnego znajdują się w punkcie 4.4).
- *Glikozydy naparstnicy:* Wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zwolnienie czynności serca.
- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne:* Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie bisoprololu.
- *Leki beta-sympatykomimetyczne (np. izoprenalina, dobutamina):* Połączenie z bisoprololem może osłabiać działanie obu leków.
- *Sympatykomimetyki aktywujące receptory beta- i alfa-adrenergiczne (np. norepinefryna, epinefryna):* Połączenie z bisoprololem może ujawnić wazokonstrykcyjne działanie tych leków za pośrednictwem receptorów alfa-adrenergicznych, prowadząc do zwiększenia ciśnienia tętniczego i nasilenia chromania przestankowego. Uważa się, że prawdopodobieństwo takich interakcji jest większe w przypadku nieselektywnych beta-adrenolityków.
- *Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi oraz z innymi lekami mogącymi obniżać ciśnienie tętnicze (takimi jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, fenotiazyny) może zwiększać ryzyko hipotonii.*

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową (dławicą piersiową):

- *Leki antyarytmiczne klasy I (np. dyzopiramid, chinidyna, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon):* Możliwe jest nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększenie ujemnego działania inotropowego.

Skojarzenia wymagające rozważenia:

- *Meflochina:* zwiększone ryzyko bradykardii.
- *Inhibitory monoaminoooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B):* Nasilone działanie hipotensyjne leków beta-adrenolitycznych, ale również ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Na podstawie danych dostępnych dla składników produktu leczniczego Ladinorm lek ten nie jest zalecany do stosowania w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Ramipryl

Epidemiologiczne dane na temat ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuowanie terapii inhibitorem ACE nie jest bezwzględnie konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inne leki hipotensyjne o ustalonym profilu bezpieczeństwa w czasie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli to konieczne, rozpocząć leczenie innymi lekami.

Wiadomo, że ekspozycja na terapię inhibitorem ACE/antagonistą receptora angiotensyny II (AIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli od drugiego trymestru ciąży miała miejsce ekspozycja na inhibitor ACE, zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czaszki i czynności nerek.

Noworodki matek, które przyjmowały inhibitory ACE wymagają starannej obserwacji w kierunku hipotonii, oligurii i hiperkaliemii (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Bisoprolol

Bisoprolol wywiera działania farmakologiczne, które mogą mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód/novorodka. Generalnie, leki beta-adrenolityczne zmniejszają perfuzję łożyska, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, samoistnym poronieniem i przedwczesnym porodem. Działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia) mogą występować u płodu i noworodka. Jeśli leczenie lekami beta-adrenolitycznymi jest konieczne, preferowane są leki selektywnie blokujące receptory beta-1-adrenergiczne.

Nie należy stosować bisoprololu w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leczenie bisoprololem zostanie uznane za konieczne, należy starannie monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W razie szkodliwego wpływu na ciążę lub płód należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Konieczna jest staranna obserwacja noworodka. Objawy hipoglikemii i bradykardia występują zwykle w ciągu pierwszych 3 dni życia.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ladinorm w czasie karmienia piersią.

Ramipryl

Ponieważ nie ma wystarczających danych na temat stosowania ramiprylu w czasie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się jego stosowania. Preferowane są inne leki o lepiej poznanym profilu bezpieczeństwa w czasie karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Bisoprolol

Nie ma danych na temat przenikania bisoprololu do mleka ludzkiego ani na temat bezpieczeństwa ekspozycji na bisoprolol u niemowląt. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią w czasie stosowania bisoprololu.

Płodność

Nie ma danych na temat wpływu tego produktu złożonego na płodność. Patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych

Niektóre objawy niepożądane (np. objawy związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego, jak zawroty głowy) mogą pogarszać zdolność koncentracji i reakcje pacjenta, stanowiąc tym samym pewne ryzyko w sytuacjach, w których takie zdolności mają znaczenie (np. w czasie prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

W profilu bezpieczeństwa ramiprylu wymienić należy uporczywy suchy kaszel i reakcje spowodowane niedociśnieniem. Ciężkie działania niepożądane to: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia/agranulocytoza.

Najczęstsze działania niepożądane bisoprololu to: zawroty głowy, ból głowy, marnięcie kończyn, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia i zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Wymienione poniżej działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Bisoprolol	Ramipryl
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	-	eozynofilia
	Rzadko	-	zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi
	Częstość nieznana	-	niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	-	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie przeciwciał przeciwwądrowych
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	-	zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	-	zwiększenie stężenia potasu we krwi
	Niezbyt często	-	anoreksja, zmniejszenie apetytu
	Częstość nieznana	-	zmniejszenie stężenia sodu we krwi
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	depresja, zaburzenia snu	obniżenie nastroju, zaburzenia snu, w tym senność, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy
	Rzadko	koszmary senne, omamy	stan splątania
	Częstość nieznana	-	zaburzenia uwagi
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy*, ból głowy*	zawroty głowy, ból głowy
	Niezbyt często	-	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, utrata smaku, zaburzenia smaku
	Rzadko	omdlenie	drżenie, zaburzenia równowagi
	Częstość nieznana	-	niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwieny i przejściowy napad niedokrwieny, pogorszenie sprawności psychomotorycznej, uczucie pieczenia,

			zaburzenia węchu
Zaburzenia oka	Niezbyt często	-	zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie
	Rzadko	zmniejszone wytwarzanie łez (do uwzględnienia, jeśli pacjent używa soczewek kontaktowych)	zapalenie spojówek
	Bardzo rzadko	zapalenie spojówek	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	zaburzenia słuchu	pogorszenie słuchu, szum w uszach
Zaburzenia serca	Niezbyt często	zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, nasilenie obecnej wcześniej niewydolności serca,** bradykardia***	niedokrwienie mięśnia serca, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	uczucie marnięcia lub drętwienia kończyn	hipotonia, ortostatyczne spadki ciśnienia, omdlenie
	Niezbyt często	hipotonia	uderzenia gorąca
	Rzadko	-	zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń
	Częstość nieznana	-	objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	-	suchy drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność
	Niezbyt często	skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub wywiadem obturacyjnej choroby płuc	skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, przekrwienie błony śluzowej nosa
	Rzadko	alergiczny nieżyt nosa	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcia	zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort brzucha, dyspepsja, nudności, wymioty, biegunka
	Niezbyt często	-	zapalenie trzustki (wyjątkowo opisywane były przypadki zgonów podczas stosowania inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie żołądka, zaparcia,

			suchość w jamie ustnej
	Rzadko	-	zapalenie języka
	Częstość nieznana	-	aftowe zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	-	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) bilirubiny sprzężonej
	Rzadko	zapalenie wątroby	żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie komórek wątrobowych
	Częstość nieznana	-	ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (w wyjątkowych przypadkach zakończone zgonem)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	-	wysypka płamisto-grudkowa
	Niezbyt często	-	obrzęk naczynioruchowy; w wyjątkowych przypadkach obturacja dróg oddechowych spowodowana obrzękiem naczynioruchowym może prowadzić do zgonu; świąd skóry, zwiększona potliwość
	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd skóry, zaczerwienienie, wysypka i obrzęk naczynioruchowy	złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza
	Bardzo rzadko	łysienie, leki beta-adrenolityczne mogą indukować lub nasilać łuszczycę, lub indukować wysypkę łuszczycopodobną	reakcje nadwrażliwości na światło
	Częstość nieznana	-	martwica toksyczna rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, pemfigoid lub wysypka liszajowata na skórze lub błonach śluzowych, łysienie
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Często	-	skurcze mięśni, bóle mięśni
	Niezbyt często	osłabienie i skurcze mięśni	bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	-	zaburzenia czynności nerek, łącznie z ostrą niewydolnością nerek, zwiększone wydalanie moczu, nasilenie obecnego wcześniej

			białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	Niezbyt często	-	przejściowa impotencja, zmniejszenie libido
	Rzadko	zaburzenia erekcji	-
	Częstość nieznana	-	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	zmęczenie*	ból w klatce piersiowej, zmęczenie
	Niezbyt często	osłabienie**	gorączka
	Rzadko	-	osłabienie
Badania diagnostyczne	Rzadko	zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT)	-

*Objawy te występują szczególnie na początku leczenia. Zwykle mają łagodne nasilenie i często ustępują w ciągu 1-2 tygodni.

**Te zdarzenia niepożądane występują często u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

***Te zdarzenia niepożądane występują bardzo często u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

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,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji na temat przedawkowania produktu leczniczego Ladinorm u ludzi.

Ramipryl

Objawy

Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować nadmierną wazodylatację (z wyraźną hipotonią, wstrząsem), bradykardię, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Leczenie

Pacjent musi być starannie obserwowany, a leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące.

Zalecane postępowanie obejmuje detoksykację (płukanie żołądka, podanie adsorbentów) i wyrównywanie zaburzeń hemodynamicznych między innymi poprzez podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia poprzez hemodializę.

Bisoprolol

Objawy

Do najczęstszych objawów występujących po przedawkowaniu beta-adrenolityku należą: bradykardia, hipotonia, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia.

Dotychczas opisano kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (maksymalna dawka 2000 mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, u których wystąpiły bradykardia i (lub) hipotonia; wszyscy pacjenci wyzdrowieli. Istnieje duża zmienność międzyosobnicza w zakresie wrażliwości na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca prawdopodobnie wykazują bardzo dużą wrażliwość.

Leczenie

Jeśli dojdzie do przedawkowania, leczenie bisoprololem należy przerwać i zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Ograniczone dane wskazują, że bisoprolol niemal zupełnie nie poddaje się dializie.

Biorąc pod uwagę oczekiwane działania farmakologiczne i zalecenia dla innych leków beta-adrenolitycznych, w klinicznie uzasadnionych przypadkach należy rozważyć następujące postępowanie:

- *Bradykardia*: Należy podać dożylnie atropinę. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych sytuacjach konieczna może być przezżylna implantacja stymulatora serca.
- *Hipotonia*: Należy podawać dożylnie płyny i leki wazopresyjne. Przydatne może być dożylne podanie glukagonu.
- *Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia)*: Pacjentów należy starannie monitorować i leczyć izoprenaliną we wlewie dożylnym lub przezżylną implantacją stymulatora.
- *Zaostrzenie niewydolności serca*: Należy podawać dożylnie leki moczopędne, leki o działaniu inotropowo dodatnim, leki rozszerzające naczynia.
- *Skurcz oskrzeli*: Należy zastosować leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalinę, beta-2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.
- *Hipoglikemia*: Należy podać dożylnie glukozę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, inhibitory ACE, inne produkty złożone, kod ATC: C09BX05

Mechanizm działania

Ramipryl

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku - ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje przekształcanie angiotensyny I w aktywną substancję o działaniu obkurczającym naczynia, angiotensynę II, a także rozkład aktywnej substancji rozszerzającej naczynia, bradykininy.

Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych.

W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE była słabsza u osób z nadciśnieniem tętniczym rasy czarnej (afrokaraibskiej) (zwykle z nadciśnieniem niskoreninowym) niż u osób innych ras.

Bisoprolol

Bisoprolol jest wysoce selektywnym lekiem blokującym receptory beta-1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta-2 w mięśniach

gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych i receptorów beta-2 uczestniczących w regulacji metabolizmu. Dlatego generalnie uważa się, że bisoprolol nie ma wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta-2. Jego selektywność względem receptorów beta-1 wykracza daleko poza zakres dawek terapeutycznych.

Działania farmakodynamiczne

Ramipryl

Właściwości przeciwnadciśnieniowe:

Podawanie ramiprylu powoduje znaczne zmniejszenie oporu w tętnicach obwodowych. Zasadniczo nie stwierdza się większych zmian nerkowego przepływu osocza ani filtracji kłębuszkowej.

Podawanie ramiprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej, bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego pojedynczej dawki leku ujawnia się w ciągu 1-2 godzin od podania doustnego. Maksymalny efekt działania pojedynczej dawki obserwuje się zwykle w ciągu 3 do 6 godzin po podaniu doustnym. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalny efekt działania przeciwnadciśnieniowego przy dłuższym leczeniu ramiprylem widoczny jest zwykle po 3-4 tygodniach. Wykazano, że przeciwnadciśnieniowe działanie leku utrzymuje się podczas terapii długotrwałej prowadzonej przez 2 lata.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje efektu z odbicia w postaci szybkiego, nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca:

Wykazano, że ramipryl, stosowany dodatkowo do konwencjonalnego leczenia lekami moczopędnymi i ewentualnie glikozydami nasercowymi, jest skuteczny u chorych z niewydolnością serca w klasach czynnościowych II-IV wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New-York Heart Association*; NYHA). Lek miał korzystny wpływ na hemodynamikę serca (zmniejszał ciśnienie napełniania lewej i prawej komory, zmniejszał całkowity opór naczyniowy w naczyniach obwodowych, zwiększał pojemność minutową serca i poprawiał wskaźnik sercowy). Zmniejszał również aktywację neuroendokrynną.

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca pojedyncza doustna dawka ramiprylu 5 mg lub 10 mg wywierała korzystny wpływ polegający na zmniejszaniu obciążenia wstępnego i następczego z odruchowym zwiększaniem pojemności minutowej.

Bisoprolol

Bisoprolol nie wywiera istotnego działania inotropowo ujemnego.

Bisoprolol osiąga swoje maksymalne działanie w ciągu 3-4 godzin od podania doustnego. Jego okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 10-12 godzin, co zapewnia skuteczne działanie przez 24 godziny po pojedynczej dawce dobowej.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi osiągane jest zwykle po 2 tygodniach.

Po doraźnym podaniu u pacjentów z chorobą wieńcową bez przewlekłej niewydolności serca bisoprolol zwalnia czynność serca i zmniejsza objętość wyrzutową, zmniejszając tym samym pojemność minutową serca i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy ulega zmniejszeniu.

Przeciwnadciśnieniowe działanie leków beta-adrenolitycznych wynika między innymi ze zmniejszenia aktywności reninowej.

Bisoprolol hamuje odpowiedź układu współczulnego poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych w sercu. Prowadzi to do zwolnienia czynności serca i zmniejszenia kurczliwości serca, i w rezultacie do zmniejszenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co jest działaniem pożądanym w dławicy piersiowej związanej z chorobą naczyń wieńcowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ramipryl

Prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie oceniające ramipril w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych (HOPE), w którym ramipryl dołączono do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym albo z chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy (z wywiadem choroby wieńcowej, udaru mózgu lub choroby naczyń obwodowych), albo z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, zmniejszone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości lub palenie papierosów).

Badanie wykazało, że ramipryl w sposób istotny statystycznie zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, przy rozpatrywaniu tych zdarzeń oddzielnie i łącznie (jako główne złożone punkty końcowe).

Badanie HOPE: główne wyniki

	Ramipryl %	Placebo %	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	Wartość p
Wszyscy pacjenci	n = 4645	n = 4652		
Zdarzenia składające się na główny punkt końcowy	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
<i>Zawał mięśnia serca</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70-0,90)</i>	<i>< 0,001</i>
<i>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</i>	<i>6,1</i>	<i>8,1</i>	<i>0,74 (0,64-0,87)</i>	<i>< 0,001</i>
<i>Udar mózgu</i>	<i>3,4</i>	<i>4,9</i>	<i>0,68 (0,56-0,84)</i>	<i>< 0,001</i>
Drugorzędowe punkty końcowe				
<i>Zgon z dowolnej przyczyny</i>	<i>10,4</i>	<i>12,2</i>	<i>0,84 (0,75-0,95)</i>	<i>0,005</i>
<i>Konieczność rewaskularyzacji</i>	<i>16,0</i>	<i>18,3</i>	<i>0,85 (0,77-0,94)</i>	<i>0,002</i>
<i>Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej</i>	<i>12,1</i>	<i>12,3</i>	<i>0,98 (0,87-1,10)</i>	<i>NS</i>
<i>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</i>	<i>3,2</i>	<i>3,5</i>	<i>0,88 (0,70-1,10)</i>	<i>0,25</i>
<i>Powikłania związane z cukrzycą</i>	<i>6,4</i>	<i>7,6</i>	<i>0,84 (0,72-0,98)</i>	<i>0,03</i>

W badaniu MICRO-HOPE, zdefiniowanej wyjściowo części badania HOPE, oceniono wpływ dołączenia 10 mg ramiprylu, w porównaniu z placebo, do aktualnie stosowanego schematu leczenia u

3577 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat (bez górnej granicy wieku), z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym, z których większość miała cukrzycę typu 2 (i co najmniej jeden inny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego).

Analiza główna wykazała, że jawna nefropatia rozwinęła się u 117 (6,5%) uczestników badania otrzymujących ramipryl (6,5%) i 149 (8,4%) otrzymujących placebo, co odpowiada względnej redukcji ryzyka (RRR) 24%, 95% CI [3-40], $p=0,027$.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS):

W 2 dużych kontrolowanych badaniach z randomizacją [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] oceniono stosowanie inhibitora ACE w skojarzeniu z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było prowadzone u pacjentów z wywiadem choroby sercowo-naczyniowej lub mózgowo-naczyniowej, lub z cukrzycą typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było prowadzone u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu takiego połączenia na nerkowe i/lub sercowo-naczyniowe punkty końcowe i śmiertelność, przy zwiększonym ryzyku hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i/lub hipotonii w porównaniu z monoterapią. Biorąc pod uwagę podobne właściwości farmakodynamiczne, wyniki te można odnieść również do innych inhibitorów ACE i antagonistów angiotensyny II.

W związku z tym nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) zostało zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dołączania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek i (lub) chorobą sercowo-naczyniową. Badanie zostało zakończone przed terminem z powodu zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych. Zarówno zgony sercowo-naczyniowe jak i udary mózgu były liczbowo częstsze w grupie aliskirenu niż w grupie placebo. Również zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane podlegające szczególnemu monitorowaniu (hiperkaliemia, hipotonia i zaburzenia czynności nerek) były zgłaszane częściej w grupie aliskirenu niż w grupie placebo.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Badanie AIRE objęło ponad 2000 pacjentów z przejściowymi lub utrzymującymi się objawami niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem rozpoczynano po 3-10 dniach od ostrego zawału mięśnia sercowego. Badanie wykazało, że po okresie obserwacji wynoszącym średnio 15 miesięcy śmiertelność wśród pacjentów leczonych ramiprylem wyniosła 16,9%, zaś wśród pacjentów otrzymujących placebo 22,6%. Oznacza to bezwzględną redukcję śmiertelności o 5,7% i względną redukcję ryzyka o 27% (95 % CI [11-40%]).

Bisoprolol

Do badania CIBIS II włączono w sumie 2647 pacjentów. 83% (n=2202) badanych miało niewydolność serca w klasie III wg NYHA, a 17% (n=445) w klasie IV wg NYHA. Pacjenci mieli stabilną, objawową skurczową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa w echokardiografii <35%). Śmiertelność całkowita uległa zmniejszeniu z 17,3% do 11,8% (względna redukcja 34%). Zaobserwowano zmniejszenie występowania nagłych zgonów (3,6% w porównaniu z 6,3%, względna redukcja 44%) i zmniejszenie liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w porównaniu z 17,6%, względna redukcja 36%). Ponadto wykazano istotną poprawę stanu pacjentów w klasyfikacji NYHA. W okresie włączania i stopniowego zwiększania dawki bisoprololu obserwowano przypadki hospitalizacji z powodu bradykardii (0,53%), hipotonii (0,23%) i ostrej dekompensacji niewydolności serca (4,97%), ale nie były one częstsze niż w grupie placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%). Liczba zakończonych zgonem lub inwalidztwem udarów mózgu w okresie objętym badaniem wyniosła 20 w grupie bisoprololu i 15 w grupie placebo.

W badaniu CIBIS III oceniono 1010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą niewydolnością serca (klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, nieleczonych wcześniej inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi ani blokerami receptora angiotensyny. Po wstępnym, trwającym 6 miesięcy okresie leczenia bisoprololem albo enalaprylem pacjenci otrzymywali przez 6 do 24 miesięcy terapię skojarzoną bisoprololem i enalaprylem.

Stwierdzono tendencję w kierunku częstszego nasilania się przewlekłej niewydolności serca w sytuacji, gdy w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia stosowany był bisoprolol. W analizie per protocol nie wykazano, aby leczenie bisoprololem podawanym w pierwszej fazie było gorsze w porównaniu z leczeniem enalaprylem, chociaż dla obydwu leków zastosowanych na początku leczenia niewydolności serca złożony punkt końcowy, jakim był zgon i hospitalizacja na koniec badania, występował ze zbliżoną częstością (32,4% w grupie 'najpierw bisoprolol' w porównaniu z 33,1% w grupie 'najpierw enalapryl', populacja zgodna z protokołem). Badanie pokazuje, że bisoprolol również może być stosowany u pacjentów w starszym wieku z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2)

Ramipryl

W kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją 244 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (73% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), w wieku 6-16 lat otrzymywało małą, średnią lub dużą dawkę ramiprylu, dobraną na podstawie masy ciała tak, aby uzyskać stężenia ramiprylatu w osoczu odpowiadające następującym dawkom stosowanym u dorosłych: 1,25 mg, 5 mg i 20 mg. Pod koniec 4. tygodnia ramipryl był nieskuteczny pod względem punktu końcowego obejmującego obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego, ale w najwyższej dawce obniżał rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Dawki ramiprylu średnia i wysoka powodowały istotne obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym.

Nie obserwowano takiego działania w 4-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z różnymi poziomami dawek, oceniającym odstawianie leku u 218 pacjentów w wieku 6-16 lat (75% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), w którym to badaniu zarówno ciśnienie rozkurczowe jak i skurczowe wykazywały niewielki wzrost efektu "z odbicia", ale bez istotnego statystycznie powrotu do wartości wyjściowych, przy wszystkich 3 badanych poziomach dawkowania [mała dawka (0,625 mg–2,5 mg), średnia dawka (2,5 mg–10 mg) lub duża dawka (5 mg–20 mg)] ramiprylu na podstawie masy ciała. W badanej populacji dzieci i młodzieży ramipryl nie wykazywał liniowej zależności odpowiedzi od dawki.

Bisoprolol

Nie ma doświadczenia ze stosowaniem bisoprololu u dzieci i młodzieży.

Ladinorm

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań dla produktu leczniczego Ladinorm we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu "leczenie nadciśnienia tętniczego" ze względu na brak istotnych korzyści terapeutycznych w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ramipryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramiprylu ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego: maksymalne stężenia ramiprylu w osoczu osiągane są w ciągu godziny. Na podstawie odzysku w moczu stopień wchłania określono na co najmniej 56%, przy czym obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie ma wpływu na wchłanianie. Biodostępność aktywnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Maksymalne osoczowe stężenia ramiprylatu, jedyne aktywnego metabolitu ramiprylu, obserwuje się po 2-4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan równowagi dynamicznej ramiprylatu przy podawaniu typowych dawek ramiprylu raz na dobę uzyskuje się około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

Ramipryl wiąże się z białkami osocza w około 73%, a ramiprylat w około 56%.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu oraz do estru diketopiperazyny, kwasu diketopiperazynowego oraz glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Wydalanie metabolitów odbywa się głównie drogą nerkową.

Stężenia ramiprylatu w osoczu zmniejszają się w sposób wielofazowy. Z powodu silnego, nasycalnego wiązania z ACE i powolną dysocjację tego wiązania ramiprylat cechuje się przedłużoną fazą eliminacji końcowej przy bardzo małych stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu podawanych raz na dobę efektywny okres półtrwania stężeń ramiprylatu wynosił 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg, natomiast był dłuższy dla mniejszych dawek 1,25-2,5 mg. Różnica ta zależy od wysycenia zdolności enzymu do wiązania z ramiprylatem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Wydalanie ramiprylatu przez nerki zmniejsza się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a nerkowy klirens ramiprylatu wykazuje proporcjonalną zależność z klirensem kreatyniny. To prowadzi do zwiększenia osoczowych stężeń ramiprylatu, które zmniejszają się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony z powodu zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych, a stężenia ramiprylu w osoczu u tych pacjentów są zwiększone. Maksymalne stężenia ramiprylatu u tych chorych nie różnią się jednak od wartości obserwowanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Karmienie piersią

Po pojedynczej doustnej dawce ramiprylu stężenia ramiprylu i jego metabolitu w mleku były niewykrywalne. Nie jest jednak znany wpływ dawek wielokrotnych.

Bisoprolol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym bisoprolol jest niemal całkowicie (>90%) wchłaniany z przewodu pokarmowego. Z powodu bardzo małego metabolizmu pierwszego przejścia (około 10%) jego biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 90%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg masy ciała. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%.

Metabolizm i eliminacja

Bisoprolol jest wydalany z organizmu na równi dwoma drogami. 50% dawki ulega przekształceniu w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, które są następnie wydalone przez nerki. Pozostałe 50% wydala się przez nerki w postaci niezmienionej. Całkowity klirens wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin.

Liniowość/ nielineowość

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i niezależna od wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ramipryl

Wykazano, że doustne podawanie ramiprylu nie wywołuje ostrej toksyczności u gryzoni i psów. Badania dotyczące długotrwałego, doustnego podawania leku prowadzono na szczurach, psach i małpach. U tych 3 gatunków stwierdzono zmiany stężeń elektrolitów w osoczu i zmiany w morfologii krwi.

U psów i małp po podaniu dawek dobowych 250 mg/kg/dobę stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg/dobę bez objawów szkodliwego działania.

U bardzo młodych szczurów, którym podawano pojedynczą dawkę ramiprylu obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek.

Badania toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie wykazały żadnych właściwości teratogennych.

Nie stwierdzano zmniejszenia płodności u samców i u samic szczura.

Podawanie ramiprylu samicom szczura w czasie ciąży i laktacji prowadziło do nieodwracalnego uszkodzenia nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa przy dawkach dobowych 50 mg/kg lub większych.

Szerokie badania mutagenności z zastosowaniem kilku układów testowych nie dostarczyły żadnych dowodów na właściwości mutagenne lub genotoksyczne ramiprylu.

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 zdolności reprodukcyjne.

Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol podawany w dużych dawkach wykazywał toksyczne działanie wobec ciężarnych samic (zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu i zmniejszenie masy ciała) i wobec zarodka i płodu (zwiększenie częstości resorpcji płodu, zmniejszenie masy urodzeniowej, opóźnienie rozwoju fizycznego), ale nie miał działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Glikolan sodowy skrobi typ A
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Krzemionka, hydrofobowa koloidalna
Magnezu stearynian (E572)
Krospowidon typ B
Hypromeloz
Żelaza tlenek żółty (E172)
Sodu stearylofumarat

Otoczka kapsułki:

Ladinorm, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:

Żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), czerwien allura AC (E129), błękit brylantowy FCF (E133), żelaza tlenek żółty (E172).

Ladinorm, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:

Żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), czerwien allura AC (E129), błękit brylantowy FCF (E133), żółcień chinolinowa (E104).

Ladinorm, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:

Żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172), azorubina (karmioizyna) (E122), żelaza tlenek żółty (E172).

Ladinorm, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:

Żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172), azorubina (karmioizyna) (E122), żółcień chinolinowa (E104).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10, 14, 28, 30, 60 lub 100 kapsułek twardych w blistrach OPA/Al/PVC//Al, zapakowanych w tekturowe pudełko.

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 POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28634, 28635, 28636, 28637

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7.10.2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

1.12.2025