SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bi-Prenessa 10 mg/5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Bi-Prenessa 10 mg/5 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg bizoprolólium-fumarátu (zodpovedá 8,49 mg bizoprololu) a 5 mg perindopril-arginínu (zodpovedá 3,395 mg perindoprilu).

Pomocné látky so známym účinkom:
Bi-Prenessa 10 mg/5 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje 143,96 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Bi-Prenessa 10 mg/5 mg filmom obalené tablety
Žlté, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety s označením B2 na jednej strane tablety.
Rozmery tablety: približne 12 mm x 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bi-Prenessa je indikovaná ako substitučná terapia na liečbu hypertenzie a/alebo stabilnej ischemickej choroby srdca (u pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizáciou) a/alebo stabilného chronického zlyhávania srdca so zníženou systolickou funkciou ľavej komory u dospelých pacientov adekvátne liečených bizoprololom a perindoprilom podávanými súbežne v rovnakých dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Zvyčajné dávkovanie je jedna tableta jedenkrát denne.
Pacienti majú byť stabilizovaní bizoprololom a perindoprilom v rovnakých dávkach najmenej 4 týždne.
Kombinácia fixných dávok nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Ak sa vyžaduje zmena dávkovania, má sa vykonať titráciou jednotlivých zložiek.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)
U pacientov s poruchou funkcie obličiek má byť odporúčaná dávka Bi-Prenessy 10 mg/5 mg určená na základe klírensu kreatinínu, ako je uvedené v tabuľke 1:

Tabuľka 1: úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná denná dávka
$Cl_{CR} \geq 60$	Jedna tableta Bi-Prenessy 10 mg/5 mg.
$30 < Cl_{CR} < 60$	Nevhodné. Odporúča sa individuálna titrácia dávok jednotlivými zložkami.
$Cl_{CR} < 60$	Nevhodné. Odporúča sa individuálna titrácia dávok jednotlivými zložkami.

Porucha funkcie pečene (pozri časť 4.4 a 5.2)
U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania.

Starší ľudia
Bi-Prenessa sa má podávať po zohľadnení funkcie obličiek.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Bi-Prenessy u detí a dospievajúcich neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Použitie u detí a dospievajúcich sa preto neodporúča.

Spôsob podávania
Tableta Bi-Prenessy sa má užívať ako jedna dávka jedenkrát denne ráno pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na akýkoľvek iný inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (*angiotensin converting enzyme*, ACE).
- Akútne zlyhávanie srdca alebo počas epizód dekompenzovaného zlyhávania srdca vyžadujúcich *i.v.* inotropnú liečbu.
- Kardiogénny šok.
- AV blok druhého alebo tretieho stupňa (bez kardiostimulátora).
- Syndróm chorého sínusu.
- Sinoatriálny blok.
- Symptomatická bradykardia.
- Symptomatická hypotenzia.
- Závažná bronchiálna astma alebo závažná chronická obštrukčná choroba pľúc.
- Závažné formy okluzívneho ochorenia periférnych tepien alebo závažné formy Raynaudovho syndrómu.
- Neliečený feochromocytóm (pozri časť 4.4).
- Metabolická acidóza.
- Anamnéza angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE (pozri časť 4.4).
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné použitie Bi-Prenessy s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).
- Súbežné užívanie s liečbou sakubitrilom/valsartanom. Liečba Bi-Prenessou sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálne liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky upozornenia a opatrenia pri používaní súvisiace s jednotlivými zložkami sú aplikovateľné na Bi-Prenessu.

Hypotenzia
Inhibítory ACE môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u pacientov s hypertenziou bez komplikácií a väčšia pravdepodobnosť jej výskytu je u pacientov s hypovolémiou

spôsobenou napr. liečbou diuretikami, obmedzením príjmu soli v strave, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u tých, ktorí majú závažnú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca, so sprievodnou renálnou insuficienciou alebo bez nej, bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Najväčšia pravdepodobnosť výskytu je u pacientov so závažnejšími stupňami zlyhávania srdca, teda pacientov liečených vysokými dávkami slučkových diuretík, pacientov s hyponatriémiou alebo poruchou funkcie obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má začatie liečby a úprava dávky starostlivo monitorovať. Podobné opatrenia platia pre pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Ak nastane hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy ležmo, a ak je to nutné, má dostať intravenóznu infúziu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou na podávanie ďalších dávok, ktoré je možné podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa krvný tlak zvýši po doplnení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, môže dôjsť pri liečbe perindoprilom k dodatočnému zníženiu systémového krvného tlaku. Tento účinok sa dá očakávať a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné zníženie dávky alebo postupné ukončenie liečby pomocou jednotlivých zložiek.

Precitlivenosť/angioedém
U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, boli zriedkavo hlásené prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). To sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V týchto prípadoch sa má Bi-Prenessa okamžite vysadiť. Liečbe betablokátorom musí pokračovať. Má sa začať primerané sledovanie, ktoré má prebiehať až do úplného vymiznutia príznakov. V prípadoch, kedy sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmierňovaní príznakov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. V prípadoch, kedy je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže pravdepodobne spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa má okamžite poskytnúť urgentná liečba. Tá môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod starostlivým lekárskym dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia príznakov.

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE, môže byť riziko angioedému počas užívania inhibítora ACE zvýšené (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo hlásený intestinálny angioedém. Títo pacienti mali bolesť brucha (s nauzeou alebo bez nej alebo s vracaním); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a príznaky ustúpili po ukončení podávania inhibítorov ACE. Intestinálny angioedém má byť zaradený do diferenciálnej diagnostiky u pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

Kombinácia perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Ak je liečba sakubitrilom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné používanie inhibítorov ACE s inhibítormi NEP (napr. racekadotril), inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) je potrebná opatrnosť u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE.

Porucha funkcie pečene
Inhibítory ACE boli zriedkavo spojené so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltačkou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci inhibítory ACE, u ktorých sa rozvinie žltačka alebo výrazné zvýšenie hepatálnych enzýmov, majú ukončiť užívanie inhibítora ACE a majú zostať pod náležitým lekárskym dohľadom (pozri časť 4.8).

Rasa
Inhibítory ACE spôsobujú vyššie percento angioedému u pacientov čiernej rasy ako u pacientov iných rás. Podobne ako iné inhibítory ACE, môže byť perindopril menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy v porovnaní s inými rasami, možno z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

Kašeľ
Pri užívaní inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Tento kašeľ je typicky neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE sa má zvážiť ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Hyperkaliémia
Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítorom ACE, vrátane perindoprilu, inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory rozvoja hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie funkcie obličiek, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, najmä dehydratácia, akútna dekompenzácia srdca, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad soli s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spojené so zvýšením hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Užívanie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo náhrad soli s obsahom draslíka môže, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a majú sa monitorovať sérové hladiny draslíka a funkcia obličiek. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených liečiv považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a za častého sledovania draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Kombinácia s lítiom
Kombinácia lítia a perindoprilu sa všeobecne neodporúča (pozri časť 4.5).

Kombinácia s draslík šetriacimi liekmi, doplnkami draslíka alebo náhradami soli s obsahom draslíka
Všeobecne sa kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich liekov, doplnkov draslíka alebo náhrad soli s obsahom draslíka neodporúča (pozri časť 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)
Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a poklesu funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa má často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nesmú súbežne užívať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Kombinácia s blokátormi vápnika, antiarytmikami triedy I a centrálne účinkujúcimi antihypertenzívami

Kombinácia bizoprololu s blokátormi vápnika typu verapamil alebo diltiazem, antiarytmikami triedy I a centrálne účinkujúcimi antihypertenzívami sa všeobecne neodporúča (pozri časť 4.5).

Ukončenie liečby
Treba sa vyhnúť náhlemu ukončeniu liečby betablokátorom, najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca, pretože to môže viesť k prechodnému zhoršeniu stavu srdca. Dávkovanie sa má znižovať postupne za použitia jednotlivých zložiek, ideálne počas obdobia dvoch týždňov, počas ktorého sa má v prípade potreby zároveň začať substitučná liečba.

Bradykardia
Ak počas liečby pokojová srdcová frekvencia klesá pod 50 – 55 úderov za minútu a pacient má príznaky spojené s bradykardiou, má sa dávka Bi-Prenessy titrovať nadol za použitia jednotlivých zložiek s vhodnou dávkou bizoprololu.

AV blok prvého stupňa
Vzhľadom na negatívne dromotropný účinok sa majú betablokátory podávať opatrne pacientom s AV blokom prvého stupňa.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia
Rovnako ako iné inhibítory ACE sa má perindopril podávať s opatrnosťou pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou v oblasti výtokovej časti ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

Prinzmetalova angína
Boli pozorované prípady koronárneho vazospazmu. Napriek vysokej beta-1 selektivite, nie je možné úplne vylúčiť záchvaty angíny v prípadoch, keď sa bizoprolol podáva pacientom s Prinzmetalovou angínou.

Porucha funkcie obličiek
V prípade poruchy funkcie obličiek sa má denná dávka Bi-Prenessy upraviť podľa klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2). U týchto pacientov je rutinné monitorovanie draslíka a kreatinínu súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri časť 4.8).

U pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca môže viesť hypotenzia navodená po začatí liečby inhibítorom ACE k ďalšej poruche funkcie obličiek. V tejto situácii bolo hlásené akútne, zvyčajne reverzibilné renálne zlyhanie.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitérnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, boli pozorované zvýšenia urey v krvi a kreatinínu v sére, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. To je pravdepodobné najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov sa má liečba začať pod starostlivým lekárskym dohľadom nízkymi dávkami a opatrne titrovať dávky. Keďže liečba diuretikami môže prispievať k vyššie uvedenému, má sa liečba nimi ukončiť a funkcia obličiek sa má sledovať počas prvých týždňov liečby.

U niektorých pacientov s hypertenziou bez zjavného existujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu urey v krvi a kreatinínu v sére, ktoré bolo zvyčajne mierne a prechodné, obzvlášť ak sa perindopril podával súbežne s diuretikom. To je pravdepodobnejšie u pacientov s existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné znížiť dávku a/alebo vysadiť diuretikum a/alebo perindopril.

Renovaskulárna hypertenzia
Existuje zvýšené riziko hypotenzie alebo renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených inhibítorom ACE (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť prispievajúcim faktorom. Pokles renálnej funkcie sa môže objaviť

už pri minimálnych zmenách sérového kreatinínu, dokonca aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Transplantácia obličky:
Nie sú skúsenosti s podávaním perindopril-arginínu pacientom po nedávnej transplantácii obličky.

Hemodialyzovaní pacienti
U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán a súbežne liečených inhibítorom ACE boli hlásené anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)
Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextránu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným prerušením liečby inhibítorom ACE pred každou aferézou.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie
U pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas desenzibilizačnej liečby (napr. jedom blanokrídlovcov *hymenoptera venom*) boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa predišlo týmto reakciám dočasným prerušením liečby inhibítorom ACE, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto reakcie objavili znova.

Tak ako iné betablokátory, bizoprolol môže zvýšiť citlivosť na alergény, ako aj závažnosť anafylaktických reakcií. Liečba adrenalínom nie vždy preukázala očakávaný liečebný účinok.

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia
U pacientov užívajúcich inhibítory ACE boli hlásené neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient existujúcu poruchu funkcie obličiek. U niektorých týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u týchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacient má byť poučený, aby oznámil akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť v krku, horúčka).

Bronchospazmus (bronchiálna astma, obštrukčná choroba dýchacích ciest)
Pri bronchiálnej astme alebo pri iných chronických obštrukčných ochoreniach pľúc, ktoré môžu mať podobné príznaky, sa má podávať súbežne bronchodilatačná liečba. U pacientov s astmou sa môže pri užívaní betablokátorov príležitostne objaviť zvýšenie odporu dýchacích ciest, preto bude možno potrebné zvýšiť dávku beta-2 sympatomimetík.

Diabetickí pacienti
Pri užívaní Bi-Prenessy sa pacientom s diabetom mellitus a veľkými výkyvmi hodnôt glykémie odporúča opatrnosť.
Betablokátory môžu maskovať príznaky hypoglykémie.

Prísny pôst
U pacientov s prísnym pôstom sa odporúča opatrnosť.

Okluzívne ochorenie periférnych ciev
Pri betablokátoroch sa môže objaviť zhoršenie príznakov, najmä na začiatku liečby.

Anestézia
U pacientov podstupujúcich celkovú anestéziu betablokáda znižuje výskyt arytmií a ischémie myokardu počas indukcie a intubácie a v pooperačnom období. Bežne sa odporúča perioperačné udržiavanie betablokády. Anestéziológ musí byť oboznámený o liečbe beta-blokátorom z dôvodu

potenciálnych interakcií s inými liekmi vedúcimi k bradykardii, oslabeniu reflexnej tachykardie a poklesu schopnosti reflexne kompenzovať stratu krvi. Ak je potrebné liečbu betablokátorom pred operáciou vysadiť, má sa to vykonať postupne a ukončiť približne 48 hodín pred anestéziou.

U pacientov podstupujúcich väčší chirurgický zákrok alebo počas anestézie liečivami, ktoré vyvolávajú hypotenziu, môže perindopril blokovať sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má vysadiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. Ak sa vyskytne hypotenzia, ktorá je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, je možné ju korigovať zvýšením cirkulujúceho objemu.

Psoriáza
Pacientom so psoriázou alebo anamnézou psoriázy sa majú betablokátory podávať len po starostlivom zvážení prínosov oproti rizikám.

Feochromocytóm
U pacientov so známym alebo suspektným feochromocytómom, sa má bizoprolol podávať vždy v kombinácii s alfablokátorom.

Tyreotoxikóza
Pri liečbe bizoprololom môžu byť maskované príznaky tyreotoxikózy.

Primárny aldosteronizmus
Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzívnu liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Gravidita
Ak nie je pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba inhibítorom ACE sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Zlyhávanie srdca
U pacientov s nasledujúcimi ochoreniami a stavmi nie sú žiadne terapeutické skúsenosti s liečbou zlyhávania srdca bizoprololom:
- inzulín-dependentný diabetes mellitus (typ I),
- závažná porucha funkcie obličiek,
- závažná porucha funkcie pečene,
- reštrikčná kardiomyopatia,
- kongenitálne ochorenie srdca,
- hemodynamicky významné organické ochorenie chlopní,
- infarkt myokardu v priebehu posledných 3 mesiacov.

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

Laktóza
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

V interakčnej štúdii, ktorá sa vykonala u zdravých dobrovoľníkov, neboli pozorované žiadne interakcie medzi bizoprololom a perindoprilom. Nižšie sú uvedené len známe informácie o interakciách s inými liekmi pre jednotlivé liečivá.

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa môže zvýšiť riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).
Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Lieky indukujúce hyperkaliémiu
Hoci sérový draslík zvyčajne ostáva v rozmedzí normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených Bi-Prenessou môže vzniknúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, soli draslíka, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, blokátory receptorov angiotenzínu II, NSAID, heparíny, imunosupresíva, ako je cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim účinkuje ako draslík šetriace diuretikum podobne ako amilorid. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia Bi-Prenessy s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa užívať opatrne a za častého monitorovania draslíka v sére.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

Aliskirén
U diabetických pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek je súbežná liečba Bi-Prenessou a aliskirénom kontraindikovaná vzhľadom na zvýšenie rizika hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a zvýšenej kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Extrakorporálne terapie
Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako sú dialýza alebo hemofiltrácia určitými vysokopriepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextránu pre zvýšené riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo liečivo z inej triedy antihypertenzív.

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

Súvisiace s bizoprololom

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva, ako je klonidín a iné (napr. metyldopa, moxonidín, rilmenidín):
Súbežné použitie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť zlyhávanie srdca znížením centrálneho tonusu sympatika (pokles srdcovej frekvencie a srdcového výdaja, vazodilatácia). Náhle ukončenie liečby, hlavne pred titráciou liečby betablokátorom nadol, môže zvýšiť riziko *rebound* hypertenzie.

Antiarytmiká I. triedy (napr. chinidín, dizopyramid; lidokaín, fenytoín; flekainid, propafenón):
Môže sa zosilniť účinok na čas atrioventrikulárneho vedenia a zvýšiť negatívne inotropný účinok.

Blokátory vápnika typu verapamil a v menšej miere typu diltiazem
Negatívny účinok na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózne podanie verapamilu pacientom liečeným betablokátorom môže viesť k výraznej hypotenzii a atrioventrikulárnej blokáde.

Súvisiace s perindoprilom

Aliskirén
U nediabetických pacientov alebo pacientov bez poruchy funkcie obličiek je zvýšené riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu:

Údaje z klinických skúšaní preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).
V literatúre sa zaznamenalo, že u pacientov s preukázaným aterosklerotickým ochorením, zlyhávaním srdca alebo diabetom s poškodením cieľového orgánu je súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu spojená s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršenia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva pôsobiaceho na systém renín-angiotenzín-aldosterón v monoterapii. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE s blokátorom receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady so starostlivým monitorovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku.

Estramustín
Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov, ako je angioneurotický edém (angioedém).

Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid...), draslík (soli):
Hyperkaliémia (potenciálne letálna), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky).
Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je však súbežná liečba indikovaná, majú sa užívať s opatrnosťou a za častého monitorovania draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu pri zlyhávaní srdca pozri nižšie.

Lítium
Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli hlásené prípady reverzibilného zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu s lítiom sa neodporúča, ale ak je táto kombinácia nevyhnutná, má sa starostlivo monitorovať hladina lítia v sére (pozri časť 4.4).

<u>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú starostlivosť</u>

Súvisiace s bizoprololom a perindoprilom

Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemiká)
Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) môže zosilniť účinok na pokles glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Zdá sa, že tento jav sa pravdepodobnejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.
Súbežné podávanie bizoprololu s inzulínom a perorálnymi antidiabetikami môže zosilniť účinok na pokles glykémie.
Blokáda beta-adrenoreceptorov môže maskovať príznaky hypoglykémie.

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) (vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň)
Podanie Bi-Prenessy súbežne s nesteroidovými protizápalovými liekmi (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID) môže oslabiť antihypertenzný účinok bizoprololu a perindoprilu.
Okrem toho, súbežné užívanie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu draslíka v sére, najmä u pacientov s existujúcou slabou funkciou obličiek. Kombinácia sa má podávať s opatrnosťou, hlavne u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zvážiť sledovanie funkcií obličiek po začatí súbežnej liečby, a potom v pravidelných intervaloch.

Antihypertenzíva a vazodilatanciá
Súbežné použitie s antihypertenzívami, vazodilatanciami (ako je nitroglycerín, iné nitráty alebo iné vazodilatanciá) alebo s inými liekmi, ktoré majú potenciál znižovať krvný tlak (napr. tricyklické antidepresíva, barbituráty, fenotiazíny) môže zvýšiť riziko hypotenzných účinkov perindoprilu a bizoprololu.

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká
Súbežné užívanie inhibítorov ACE s určitými anestetikami, tricyklickými antidepresívami a antipsychotikami môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku.
Súbežné užívanie bizoprololu s anestetikami môže znížiťreflexnú tachykardiu a zvýšiť riziko hypotenzie.

Sympatomimetiká
Betasympatomimetiká (napr. izoprenalín, dobutamín): kombinácia s bizoprololom môže znížiť účinky oboch liečiv.
Sympatomimetiká, ktoré aktivujú beta- a alfaadrenoreceptory (napr. noradrenalín, adrenalín): kombinácia s bizoprololom môže odhaliť vazokonstrikčné účinky týchto liečiv sprostredkované alfaadrenoreceptormi, vedúce k zvýšeniu krvného tlaku a zhoršeniu intermitentnej klaudikácie. Také interakcie sú pravdepodobnejšie pri neselektívnych betablokátoroch.
Sympatomimetiká môžu zoslabiť antihypertenzné účinky inhibítorov ACE.

Súvisiace s bizoprololom

Blokátory vápnika dihydropyridínového typu, ako je felodipín a amlodipín
Súbežné užívanie môže zvýšiť riziko hypotenzie a u pacientov so zlyhávaním srdca sa nedá vylúčiť zvýšenie rizika ďalšieho zhoršenia funkcie ventrikulárnej pumpy.

Antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón)
Účinok na čas atrioventrikulárneho vedenia sa môže zosilniť.

Parasympatomimetiká
Súbežné užívanie môže predĺžiť čas atrioventrikulárneho vedenia a zvýšiť riziko bradykardie.

Lokálne betablokátory (napr. očné kvapky na liečbu glaukómu)
Súbežné použitie môže prispieť k systémovým účinkom bizoprololu.

Náprstníkové glykozidy
Pokles srdcovej frekvencie, predĺženie času atrioventrikulárneho vedenia.

Súvisiace s perindoprilom

Baklofén
Zosilnený antihypertenný účinok. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.

Diuretiká nešetriace draslík
U pacientov užívajúcich diuretiká a najmä u tých, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí, môže dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Možnosť hypotenzných účinkov sa môže znížiť vysadením diuretika, doplnením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne zvyšujúcimi sa dávkami perindoprilu.
Pri arteriálnej hypertenzii, keď predchádzajúca liečba diuretikom mohla spôsobiť depléciu solí/objemu, sa musí buď pred začatím liečby inhibítorom ACE vysadiť diuretikum, v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík, alebo sa liečba inhibítorom ACE musí začať nízkou dávkou a postupne dávku zvyšovať.
Pri kongestívnom zlyhávaní srdca liečenom diuretikami sa má liečba inhibítorom ACE začať veľmi nízkou dávkou, prípadne po znížení dávok pridruženého diuretika nešetriaceho draslík.
Vo všetkých prípadoch sa počas niekoľkých prvých týždňov liečby inhibítorom ACE musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu).

Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)
Eplerenón alebo spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne a nízke dávky inhibítorov ACE:
Pri liečbe zlyhávania srdca triedy II – IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predošlou liečbou

inhibítorom ACE a slučkovými diuretikami, je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľnej, najmä pri nedodržaní preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.
Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek. Dôkladné monitorovanie kaliémie a kreatininémie sa odporúča v prvom mesiaci liečby raz týždenne na začiatku liečby, a potom raz za mesiac.

Súbežné použitie, ktoré treba zvážiť

Súvisiace s bizoprololom

Meflochín
Zvýšené riziko bradykardie.

Inhibítory monoaminooxidázy (okrem inhibítorov MAO-B)
Zosilnený hypotenzný účinok betablokátorov, ale tiež riziko hypertenznej krízy.

Súvisiace s perindoprilom

Zlato
Nitritoidné reakcie (príznaky zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli hlásené zriedkavo u pacientov liečených injekčným zlatom (aurotiojablčnan sodný) a súbežne inhibítorom ACE, vrátane perindoprilu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Na základe existujúcich údajov o jednotlivých liečivách sa Bi-Prenessa neodporúča počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikovaná počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Bizoprolol
Bizoprolol má farmakologické účinky, ktoré môžu mať škodlivé účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca (znižuje placentárnu perfúziu, čo je spojené s retardáciou rastu, intrauterinnou smrťou, potratom alebo predčasným pôrodom a u plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky ako napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je liečba betablokátorom nevyhnutná, vhodnejšie sú beta-1 selektívne blokátory adrenoreceptorov.
Bizoprolol sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je absolútne nevyhnutné. Ak sa liečba bizoprololom považuje za nutnú, má sa monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu.
V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo plod sa má zvážiť alternatívna liečba. Novorodenec musí byť starostlivo monitorovaný.
Príznaky hypoglykémie a bradykardie sú všeobecne očakávané počas prvých 3 dní.

Perindopril
Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú jednoznačné; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Ak nie je pokračovanie liečby inhibítorom ACE považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, má sa okamžite ukončiť liečba inhibítorom ACE a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba. Je známe, že expozícia liečbe inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva humánnu fetotoxicitu (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie funkcie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu funkcie obličiek a lebky. Dojčatá, ktorých matky užívali inhibítory ACE, majú byť starostlivo sledované pre hypotenziu (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie
Bi-Prenessa sa neodporúča počas dojčenia.

Nie je známe, či sa bizoprolol vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa dojčenie počas podávania bizoprololu neodporúča.
Keďže nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa užívania perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita
K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o fertilite pri užívaní Bi-Prenessy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bi-Prenessa nemá žiadny priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym krvným tlakom, najmä na začiatku liečby alebo pri zmene lieku, ako aj v súvislosti s alkoholom.
Následkom toho môže byť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje znížená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu:
Najčastejšie nežiaduce reakcie bizoprololu zahŕňajú bolesť hlavy, závrat, zhoršenie zlyhávania srdca, hypotenziu, studené končatiny, nauzeu, vracanie, bolesť brucha, hnačku, zápchu, asténiu a únavu.
Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických skúšaniach a pozorované pri perindoprile zahŕňajú bolesť hlavy, závrat, vertigo, parestéziu, poruchu zraku, tinitus, hypotenziu, kašeľ, dyspnoe, nauzeu, vracanie, bolesť brucha, hnačku, zápchu, dysgeúziu, dyspepsiu, vyrážku, pruritus, svalové kŕče a asténiu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:
Počas klinických skúšaní a/alebo z postmarketingových hlásení sa pri bizoprolole alebo perindoprile podávaných samostatne pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky a sú zoradené podľa klasifikácie MedDRA zohľadňujúc orgánový systém a podľa nasledujúcej frekvencie výskytu:
- veľmi časté (≥ 1/10)
- časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100);
- zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
- veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
- neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

MedDRA trieda orgánových systémov	**Nežiaduce reakcie**	**Frekvencia**	
		Bizoprolol	**Perindopril**
Infekcie a nákazy	rinitída	zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	eozinofília	-	menej časté*
	pancytopénia	-	veľmi zriedkavé
	agranulocytóza (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	leukopénia	-	veľmi zriedkavé
	neutropénia (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	trombocytopénia (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	hemolytická anémia u pacientov s kongenitálnou deficienciou G-6PDH	-	veľmi zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	-	zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	menej časté*
	hyperkaliémia, reverzibilná po ukončení liečby	-	menej časté*
	hyponatriémia	-	menej časté*
Psychické poruchy	poruchy nálady	-	menej časté
	poruchy spánku	menej časté	menej časté
	depresia	menej časté	menej časté*

	nočné mory, halucinácie	zriedkavé	-
	zmätenosť	-	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy**	časté	časté
	závrat**	časté	časté
	vertigo	-	časté
	dysgeúzia	-	časté
	parestézia	-	časté
	ospalosť	-	menej časté*
	synkopa	zriedkavé	menej časté*
Poruchy oka	poruchy zraku	-	časté
	znížená tvorba sĺz (zohľadniť, ak pacient používa očné šošovky)	zriedkavé	-
	konjunktivitída	veľmi zriedkavé	-
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus	-	časté
	poruchy sluchu	zriedkavé	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	-	menej časté*
	tachykardia	-	menej časté*
	bradykardia	veľmi časté	-
	zhoršenie zlyhávania srdca	časté	-
	poruchy AV vedenia	menej časté	-
	arytmia	-	veľmi zriedkavé
	angína pektoris	-	veľmi zriedkavé
	infarkt myokardu, pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
Poruchy ciev	hypotenzia a účinky súvisiace s hypotenziou	časté	časté
	pocit chladu alebo tŕpnutia v končatinách	časté	-
	ortostatická hypotenzia	menej časté	-
	vaskulitída	-	menej časté*
	začervenanie	-	zriedkavé*
	mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	Raynaudov fenomén	-	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	-	časté
	dyspnoe	-	časté
	bronchospazmus	menej časté	menej časté
	eozinofilná pneumónia	-	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	časté	časté
	zápcha	časté	časté
	hnačka	časté	časté
	nauzea	časté	časté
	vracanie	časté	časté
	dyspepsia	-	časté
	sucho v ústach	-	menej časté
	pankreatitída	-	veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatitída, buď cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4)	zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	-	časté
	pruritus	-	časté

	angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)	-	menej časté
	urtikária	-	menej časté
	fotosenzitívne reakcie	-	menej časté*
	pemfigoid	-	menej časté*
	hyperhidróza	-	menej časté
	hypersenzitívne reakcie (pruritus, začervenanie, vyrážka a angiodém)	zriedkavé	-
	zhoršenie psoriázy	-	zriedkavé*
	multiformný erytém	-	veľmi zriedkavé
	alopécia	veľmi zriedkavé	-
	betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť psoriázu alebo indukovať vyrážku podobnú psoriáze	veľmi zriedkavé	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče	menej časté	časté
	svalová slabosť	menej časté	-
	artralgia	-	menej časté*
	myalgia	-	menej časté*
Poruchy obličiek a močových ciest	renálna insuficiencia	-	menej časté
	akútne zlyhanie obličiek	-	zriedkavé
	anúria/oligúria	-	zriedkavé*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	zriedkavé	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté	časté
	únava	časté	-
	bolesť na hrudi	-	menej časté*
	malátnosť	-	menej časté*
	periférny edém	-	menej časté*
	pyrexia	-	menej časté*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie močoviny v krvi	-	menej časté*
	zvýšenie kreatinínu v krvi	-	menej časté*
	zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov	zriedkavé	zriedkavé
	zvýšenie bilirubínu v krvi	-	zriedkavé
	zvýšenie triglyceridov	zriedkavé	-
	pokles hemoglobínu a hematokritu (see section 4.4)	-	veľmi zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	pád	-	menej časté*

** Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce udalosti zistené zo spontánnych hlásení.*
*** Tieto príznaky sa objavujú najmä na začiatku liečby. Vo všeobecnosti sú mierne a často vymiznú do 1-2 týždňov.*

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

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne informácie o predávkovaní Bi-Prenessou u ľudí.

Bizoprolol

Príznaky

Vo všeobecnosti najčastejšie prejavy, ktoré možno očakávať po predávkovaní betablokátorom, sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna srdcová insuficiencia a hypoglykémia.
Pri bizoprolole bolo doteraz hlásených niekoľko prípadov predávkovania (maximum: 2 000 mg) u pacientov s hypertenziou a/alebo ischemickou chorobou srdca, prejavujúce sa bradykardiou a/alebo hypotenziou; všetci pacienti sa uzdravili. Existuje široká interindividuálna variabilita v citlivosti na jednorazovú vysokú dávku bizoprololu a pacienti so zlyhávaním srdca sú pravdepodobne veľmi citliví.

Liečba
Ak dôjde k predávkovaniu, liečba bizoprololom sa má ukončiť a má sa poskytnúť podporná a symptomatická liečba.
Obmedzené údaje naznačujú, že bizoprolol je ťažko dialyzovateľný. Na základe očakávaných farmakologických účinkov a odporúčaní pre iné betablokátory, sa majú zvážiť nasledujúce všeobecné opatrenia, ak je to klinicky oprávnené.

Bradykardia: podať intravenózne atropín. Ak je odozva nedostatočná, môže sa opatrne podať izoprenalín alebo iné liečivo s pozitívne chronotropným účinkom. Za určitých okolností môže byť nutné transvenózne zavedenie kardiostimulátora.

Hypotenzia: intravenózne podať tekutiny a vazopresory. Užitočný môže byť intravenózny glukagón.

AV blok (druhého alebo tretieho stupňa): pacienta starostlivo monitorovať a liečiť infúziou izoprenalínu alebo transvenóznym zavedením kardiostimulátora.

Akútne zhoršenie zlyhávania srdca: podať *i.v.* diuretiká, inotropné liečivá, vazodilatanciá.

Bronchospazmus: podať bronchodilatačnú liečbu, ako je izoprenalín, beta-2 sympatomimetiká a/alebo aminofylín.

Hypoglykémia: podať *i.v.* glukózu.

Perindopril

Príznaky:
O predávkovaní u ľudí sú dostupné obmedzené údaje. Príznaky spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy elektrolytov, renálne zlyhanie, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závrat, úzkosť a kašeľ.

Liečba:
Odporúčaná liečba predávkovania je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak nastane hypotenzia, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Ak je k dispozícii, môže sa tiež zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi.
Perindopril sa môže odstrániť zo systémovej cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4).
Kardiostimulačná liečba je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite sa majú monitorovať vitálne funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, iné kombinácie, ATC kód: C09BX02.

Mechanizmus účinku

Bizoprolol
Bizoprolol je vysoko selektívny beta-1 blokátor adrenoreceptorov bez vnútornej sympatomimetickej aktivity a relevantnej membránu stabilizujúcej aktivity. Vykazuje iba veľmi nízku afinitu k beta-2 receptorom hladkého svalstva bronchov a ciev, rovnako ako beta-2 receptorom podieľajúcim sa na metabolických procesoch. Vo všeobecnosti sa preto pri bizoprolole neočakáva účinok na rezistenciu dýchacích ciest a beta-2 receptormi sprostredkované metabolické účinky. Jeho beta-1 selektivita presahuje terapeutické rozmedzie dávkovania.

Perindopril
Perindopril je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín I na angiotenzín II (ACE). Tento konvertujúci enzým alebo kináza je exopeptidáza, ktorá umožňuje konverziu angiotenzínu I na vazokonstrikčný angiotenzín II a zároveň spôsobuje degradáciu vazodilatátora bradykinínu na neaktívny heptapeptid. Inhibícia ACE vedie k poklesu angiotenzínu II v plazme, čo zvyšuje aktivitu plazmatického renínu (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľnenia renínu) a znižuje sekréciu aldosterónu. Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE vedie zároveň k zvýšenej aktivite obehového a tkanivového systému kinín-kalikreín (a tým aj k aktivácii prostaglandínového systému). Je možné, že tento mechanizmus prispieva k účinku inhibítorov ACE na zníženie krvného tlaku a je čiastočne zodpovedný za ich niektoré vedľajšie účinky (napr. kašeľ).
Perindopril pôsobí prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu perindoprilátu. Ostatné metabolity nemajú *in vitro* žiadnu ACE inhibičnú aktivitu.

Farmakodynamické účinky

Bizoprolol
Bizoprolol nemé žiadne významne negatívne inotropné účinky.
Bizoprolol dosahuje svoje maximálne účinky 3 – 4 hodiny po podaní. Vzhľadom na polčas 10 – 12 hodín účinkuje bizoprolol počas 24 hodín.
Maximálne účinky bizoprololu na zníženie krvného tlaku sa zvyčajne dosiahnu po 2 týždňoch.
Pri akútnom podaní pacientom s ischemickou chorobou srdca bez chronického zlyhávania srdca bizoprolol znižuje srdcovú frekvenciu a vývrhový objem, a tým aj srdcový výdaj a spotrebu kyslíka.
Pri dlhodobom podávaní spočiatku zvýšený periférny odpor klesá. Pokles aktivity renínu v plazme sa pokladá za základný mechanizmus účinku zodpovedný za antihypertenzný účinok betablokátorov.
Bizoprolol znižuje sympatiko-adrenergnú odpoveď blokádou srdcových beta-adrenergných receptorov. Vedie to k poklesu srdcovej frekvencie a kontraktility, čo ďalej znižuje spotrebu kyslíka myokardom, a to je žiaduci účinok v prípade angíny súvisiacej s ischemickou chorobou srdca.

Perindopril

Hypertenzia
Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne závažnej, závažnej; pozoruje sa pokles systolického a diastolického krvného tlaku v polohe ležmo aj v stoji.
Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku. Dôsledkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.
Spravidla sa zvyšuje prietok krvi obličkami, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) je zvyčajne nezmenená.

Zlyhávanie srdca
Perindopril znižuje prácu srdca znížením preloadu a afterloadu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bizoprolol
Celkovo 2 647 pacientov bolo zaradených do skúšania CIBIS II. 83 % (n = 2 202) bolo v NYHA triede III a 17 % (n = 445) bolo v NYHA triede IV. Pacienti mali stabilné symptomatické systolické zlyhávanie srdca (ejekčná frakcia < 35 % na základe echokardiografie). Celková mortalita sa znížila zo 17,3 % na 11,8 % (relatívne zníženie o 34 %). Pozoroval sa pokles náhlych úmrtí (3,6 % vs. 6,3 %, relatívne zníženie o 44 %) a pokles počtu epizód zlyhávania srdca vyžadujúcich hospitalizáciu (12 %

vs 17,6 %, relatívne zníženie o 36 %). Okrem toho sa preukázalo významné zlepšenie funkčného stavu podľa NYHA klasifikácie. Počas začatia liečby a titrácie bizoprololu sa pozorovali hospitalizácie kvôli bradykardii (0,53 %), hypotenzii (0,23 %) a akútnej dekompenzácii (4,97 %), ale neboli častejšie ako v skupine placeba (0 %, 0,3 % a 6,74 %). Počet fatálnych a invalidizujúcich cievnych mozgových príhod počas celého trvania skúšania bol 20 v skupine bizoprololu a 15 v skupine placeba.

Skúšanie CIBIS III sledovalo 1 010 pacientov vo veku ≥ 65 rokov s miernym alebo stredne závažným chronickým zlyhávaním srdca (SZ; NYHA trieda II alebo III) a ejekčnou frakciou ľavej komory ≤ 35 %, ktorí predtým neboli liečení inhibítorom ACE, betablokátorom alebo blokátorom receptorov angiotenzínu. Pacienti boli liečení kombináciou bizoprolol a enalapril počas 6 až 24 mesiacov po začiatočnej 6-mesačnej liečbe buď bizoprololom, alebo enalaprilom.

Keď sa bizoprolol použil ako začiatočná 6-mesačná liečba, bol sklon k vyššej frekvencii zhoršenia chronického zlyhávania srdca. Neboli dokázané horšie výsledky liečby bizoprololom ako prvým liekom verzus enalaprilom ako prvým liekom v analýze podľa protokolu, hoci obe stratégie začatia liečby zlyhávania srdca preukázali podobné percento primárneho kombinovaného cieľového ukazovateľa úmrtia a hospitalizácie na konci štúdie (32,4 % v skupine s bizoprololom ako prvým liekom vs. 33,1 % v skupine s enalaprilom ako prvým liekom, populácia „per protokol“). Štúdia preukázala, že bizoprolol sa môže použiť aj u starších ľudí s miernym alebo stredne závažným chronickým zlyhávaním srdca.

Perindopril

Hypertenzia
Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne závažnej, závažnej; pozoruje sa zníženie systolického a diastolického krvného tlaku v polohe ležmo aj v stoji.
Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu krvného tlaku. Dôsledkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.
Spravidla sa zvyšuje prietok krvi obličkami, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) je zvyčajne nezmenená.
Antihypertenzný účinok je maximálny medzi 4. a 6. hodinou po jednej dávke a pretrváva najmenej 24 hodín: účinok v čase minimálnej koncentrácie liečiva predstavuje približne 87 – 100 % účinku v čase maximálnej účinnosti.
Pokles krvného tlaku nastupuje rýchlo. U pacientov odpovedajúcich na liečbu sa normalizácia dosahuje v priebehu jedného mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfylaxie.
Ukončenie liečby nevedie k *rebound* efektu.
Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.
U ľudí boli potvrdené vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Zlepšuje elasticitu veľkých artérií a znižuje pomer media : lumen malých artérií.
Prídavná liečba tiazidovým diuretikom vedie k aditívnemu typu synergie. Kombinácia inhibítora ACE a tiazidu tiež znižuje riziko hypokaliémie navodenej diuretickou liečbou.

Zlyhávanie srdca
Štúdie u pacientov so zlyhávaním srdca preukázali:
- pokles plniaceho tlaku ľavej a pravej komory,
- pokles celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšený srdcový index.

V komparatívnych štúdiách sa prvé podanie 2,5 mg perindopril-arginínu pacientom s miernym alebo stredne závažným zlyhávaním srdca nespájalo so žiadnym významným znížením krvného tlaku oproti placebu.

Pacienti so stabilnou ischemickou chorobou srdca
Štúdia EUROPA bola multicentrické medzinárodné randomizované dvojito zaslepené placebom kontrolované klinické skúšanie trvajúce 4 roky.
Dvanásťtisícdvestoosemnásť (12 218) pacientov vo veku nad 18 rokov bolo randomizovaných na 8 mg *terc*-butylamóniovej soli perindoprilu (zodpovedá 10 mg perindopril-arginínu) (n = 6 110) alebo placebo (n = 6 108).

Populácia v skúšaní mala potvrdenú ischemickú chorobu srdca bez klinických prejavov zlyhávania srdca. Celkovo 90 % pacientov prekonalo v minulosti infarkt myokardu a/alebo boli po koronárnej revaskularizácii. Väčšine pacientov bol skúšaný liek pridaný ku konvenčnej liečbe zahŕňajúcej antiagregačné lieky, hypolipidemiká a betablokátory.
Hlavné kritérium účinnosti bol cieľ zložený z kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba 8 mg *terc*-butylamóniovej soli perindoprilu (zodpovedá 10 mg perindopril-arginínu) raz denne viedla k významnému absolútnemu zníženiu primárneho cieľa o 1,9 % (zníženie relatívneho rizika o 20 %, 95 % IS [9,4; 28,6] – p < 0,001).
U pacientov s infarktom myokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo v porovnaní s placebom pozorované absolútne zníženie primárneho cieľa o 2,2 % zodpovedajúce poklesu relatívneho rizika (RRR) o 22,4 % (95 % IS [12,0; 31,6] – p < 0,001).
V podskupine pacientov liečených betablokátorom zo štúdie EUROPA definovanej v post-hoc analýze preukázalo pridanie perindoprilu k betablokátoru (n = 3 789) významné absolútne zníženie o 2,2 % (zníženie relatívneho rizika o 24 %, 95 % IS [9,5; 36,4] v porovnaní s betablokátorom bez perindoprilu (n = 3 745) v cieli zloženom z kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou.

Údaje z klinických skúšaní duálnej inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)
Dve rozsiahle randomizované kontrolované skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.
ONTARGET bola štúdia, ktorá sa vykonala u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitom 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. VA NEPHRON-D bola štúdia u pacientov s diabetom mellitom 2. typu a diabetickou nefropatiou.
Tieto štúdie neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.
Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bola štúdia navrhnutá na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitom 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením alebo oboma ochoreniami. Štúdia bola predčasne ukončená pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí v dôsledku kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Pediatrická populácia
K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Bi-Prenessy u detí.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Bi-Prenessou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu hypertenzie, ischemickej choroby srdca, stabilného a chronického zlyhávania srdca (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Miera a rozsah absorpcie bizoprololu a perindoprilu z Bi-Prenessy nie sú významne odlišné od miery a rozsahu absorpcie bizoprololu a perindoprilu užívaných samostatne v monoterapii.

Bizoprolol

Absorpcia

Bizoprolol sa takmer úplne (> 90 %) absorbuje z gastrointestinálneho traktu a pre jeho nízky hepatálny „first-pass“ metabolizmus (približne 10 %) má po perorálnom podaní biologickú dostupnosť približne 90 %.

Distribúcia
Distribučný objem je 3,5 l/kg. Väzba bizoprololu na plazmatické bielkoviny je približne 30 %.

Biotransformácia a eliminácia
Bizoprolol sa eliminuje z tela dvomi cestami. 50 % sa metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, ktoré sa potom vylučujú obličkami. Zvyšných 50 % sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Celkový klírens je približne 15 l/h. Plazmatický polčas 10 – 12 hodín umožňuje 24-hodinový účinok pri dávkovaní jedenkrát denne.

Osobitné populácie
Kinetika bizoprololu je lineárna a nezávisí od veku.
Pretože eliminácia prebieha v rovnakej miere v obličkách a v pečeni, úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo renálnou insuficienciou nie je potrebná. Farmakokinetika u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca a poruchou funkcie pečene alebo funkcie obličiek sa neskúmala.
U pacientov s chronickým zlyhávaním srdca (NYHA trieda III) sú plazmatické hladiny bizoprololu vyššie a polčas je predĺžený v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Maximálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave je 64 ± 21 ng/ml v dennej dávke 10 mg a polčas je 17 ± 5 hodín.

Perindopril

Absorpcia
Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

Distribúcia
Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na enzým konvertujúci angiotenzín (ACE), ale je závislá od koncentrácie.

Biotransformácia
Perindopril je prekurzor liečiva (*prodrug*). 27 % podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu má perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne počas 3 až 4 hodín.
Pretože príjem jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, perindopril-arginín sa má podávať perorálne v jednej dennej dávke ráno pred jedlom.

Eliminácia
Perindoprilát sa eliminuje močom a terminálny polčas nenaviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

Linearita
Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

Osobitné populácie
Eliminácia perindoprilátu je nižšia u starších ľudí a tiež u pacientov so zlyhávaním srdca alebo renálnym zlyhaním.
Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii je žiaduca podľa stupňa poruchy funkcie obličiek (klírensu kreatinínu).
Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.
Kinetika perindoprilu je zmenená u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens materskej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bizoprolol
Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.
V štúdiách reprodukčnej toxicity bizoprolol nemal žiadny vplyv na fertilitu alebo iné všeobecné výsledky reprodukcie.
Podobne ako iné betablokátory spôsoboval bizoprolol vo vysokých dávkach maternálnu toxicitu (pokles príjmu potravy a pokles telesnej hmotnosti) a embryo/fetálnu toxicitu (zvýšený výskyt resorpcií, znížená pôrodná hmotnosť mláďat, spomalenie fyzického vývinu), ale nebol teratogénny.

Perindopril
V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky s reverzibilným poškodením.
V *in vitro* alebo *in vivo* štúdiách sa nepozorovala žiadna mutagenita.
Štúdie reprodukčnej toxicity (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne prejavy embryotoxicity alebo teratogenity.
Pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín ako skupine sa však potvrdilo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na oneskorený vývin plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch vedie k úmrtiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality.
Fertilita nebola narušená ani u samcov ani u samíc potkanov.
V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach sa nepozorovala žiadna karcinogenita.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA, Environmental Risk Assessment)
Bi-Prenessa obsahuje známe liečivá, bizoprolol a perindopril. Bi-Prenessa sa predpisuje ako priama náhrada za jednotlivé dávky bizoprololu a perindoprilu, takže nezvyšuje environmentálnu expozíciu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety – Intragranulárne
hexahydrát chloridu vápenatého
uhličitan sodný
mikrokryštalická celulóza

Jadro tablety – Extragranulárne
monohydrát laktózy
predželatinovaný kukuričný škrob
koloidný oxid kremičitý bezvodý
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Filmový obal
zmes na obaľovanie tabliet (polydextróza, uhličitan vápenatý, hypromelóza, mastenec, triacylglyceroly)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Al/PE + vysúšadlo-Al/PE fólia): 10, 30, 50, 60, 90 a 100 tabliet, v škatuľke.
Blister (OPA/Al/PE + vysúšadlo-Al/PE fólia), kalendárne balenie: 7, 28, 56 a 98 tabliet, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0344/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (https://www.sukl.sk).