

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Би-Пренеса 5 mg/5 mg филмирани таблетки
Bi-Prenessa 5 mg/5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Би-Пренеса 5 mg/5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*) (еквивалентен на 4,24 mg бизопролол (*bisoprolol*)) и 5 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*) (еквивалентен на 3,395 mg периндоприл (*perindopril*)).

Помощни вещества с известно действие

Би-Пренеса 5 mg/5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 51,94 mg лактоза

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Би-Пренеса 5 mg/5 mg филмирани таблетки

Оранжеви, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна на таблетката. От едната страна на делителната черта таблетката е маркирана с В, а от другата - с 1. Размери на таблетката: приблизително 8 mm × 5 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Би-Пренеса е показан като заместителна терапия за лечение на хипертония и/или стабилна коронарна артериална болест (при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт и/или реваскуларизация) и/или стабилна хронична сърдечна недостатъчност с намалена левокамерна систолна функция при възрастни пациенти, които са адекватно контролирани с бизопролол и периндоприл, прилагани едновременно в еднакво ниво на дозировка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната дозировка е една таблетка веднъж дневно.

Пациентите трябва да са стабилизирани с бизопролол и периндоприл при еднакво ниво на дозата в продължение на минимум 4 седмици. Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начално лечение.

При пациенти, стабилизирани с бизопролол 2,5 mg и периндоприл 2,5 mg: половин таблетка от 5 mg/5 mg веднъж дневно.

При необходимост от промяна на дозировката, трябва да се извърши титриране на дозите на отделните компоненти.

Специални популации

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20250267
Разрешение №	69992 / 25-09-2025
BG/MA/MP	
Одобрение №	



Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)

При пациенти с нарушена бъбречна функция, препоръчителната доза на Би-Пренеса 5 mg/5 mg трябва да се базира на креатининовия клирънс, както накратко е описано в таблица 1 по-долу:

Таблица 1: корекция на дозата при увредена бъбречна функция

Креатининов клирънс (mL/min)	Препоръчителна дневна доза
CICR \geq 60	Една таблетка Би-Пренеса 5 mg/5 mg.
30 < CICR < 60	Половин таблетка Би-Пренеса 5 mg/5 mg.
CICR < 30	Не е подходящо. Препоръчва се индивидуалното титриране на дозата с титриране на отделните компоненти.

Чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)

При пациенти с чернодробни увреждания не се налага корекция на дозата.

Пациенти в старческа възраст

Би-Пренеса трябва да се прилага в зависимост от бъбречната функция.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Би-Пренеса при деца и подрастващи не са установени. Липсват данни. По тази причина не се препоръчва приложение при деца и подрастващи.

Начин на приложение

Таблетката Би-Пренеса трябва да се приема като еднократна доза, веднъж дневно сутрин преди хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към друг инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор)
- Остра сърдечна недостатъчност или такава по време на епизод на декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискваща *i.v* инотропна терапия
- Кардиогенен шок
- AV блок от втора или трета степен (без кардиостимулатор)
- Синдром на болния синусов възел
- Синоатриален блок
- Симптоматична брадикардия
- Симптоматична хипотония
- Тежка бронхиална астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест
- Тежки форми на периферно артериална оклузивна болест или тежки форми на синдрома на Рейно (Raynaud)
- Нелекуван феохромоцитом (вж. точка 4.4)
- Метаболитна ацидоза
- Анамнеза за ангиоедем, свързана с предишно лечение чрез АСЕ инхибитори (вж. точка 4.4)
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Едновременната употреба на Би-Пренеса с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1)
- Едновременната употреба при лечение със сакубитрил/валсартан. Би-Пренеса не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5)



- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5)
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения и предпазни мерки при употреба във връзка с някои от активните съставки важат и за Би-Пренеса.

Хипотония

АСЕ инхибиторите могат да причинят понижаване на кръвното налягане. При пациенти с неусложнена хипертония рядко се наблюдава симптоматична хипотония, която е по-вероятно да възникне при хиповолемични пациенти, напр. вследствие на диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане, или при такива с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност е била наблюдавана симптоматична хипотония. Това е най-вероятно да се наблюдава при пациенти с по-изразени степени на сърдечната недостатъчност, което рефлектира в приложението на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или нарушена бъбречна функция. При пациенти, изложени на повишен риск от симптоматична хипотония, трябва да се извършва строг контрол по време на началото на терапията и коригирането на дозите. Подобни съображения са в сила и за пациентите с исхемично сърдечно или мозъчно-съдово заболяване, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да причини миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

При възникване на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и ако е необходимо, да получи интравенозна инфузия с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Преходният хипотоничен отговор не е противопоказание за по-нататъшни дози, които обикновено могат да се прилагат без затруднения, след като кръвното налягане се повиши след увеличаване на обема.

При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, вследствие на употребата на периндоприл може да се появи допълнително понижаване на системното кръвно налягане. Това е очакван ефект и обикновено не представлява основание за прекратяване на лечението. Ако хипотонията прерасне в симптоматична такава, може да се наложи намаляване на дозата или постепенно прекратяване на лечението, като се използват индивидуалните компоненти.

Свърхчувствителност/ангиоедем

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Това може да се случи във всеки един момент по време на терапията. В такива случаи Би-Пренеса трябва незабавно да се спре. Лечението с бета-блокери трябва да продължи. Трябва да започне подходящо наблюдение, което да продължи до пълното преминаване на симптомите. В случаите, в които подуването е ограничено и засяга само лицето и устните, състоянието преминава обикновено без лечение, въпреки че за облекчаване на симптомите е от полза приемането на антихистамини.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. Когато е засегнат езика, глотиса или ларинкса, което вероятно може да причини запушване на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи спешно лечение. Това може да включва приложение на адреналин и/или поддържане на дихателните пътища на пациента. Пациентът трябва да остане под пряко лекарско наблюдение до пълно и окончателно преминаване на симптомите.



Пациенти с анамнеза на ангиоедем, несвързан с терапията с АСЕ инхибитор, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем в процеса на приемане на АСЕ инхибитора (вж. точка 4.3).

Има редки съобщения за чревен ангионевротичен оток при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Оплакванията при тези пациенти включват болки в корема (със или без гадене и повръщане); в някои случаи не е установен предшестващ ангиоедем на лицето и нивата на С-1 естеразата са били нормални. Ангиоедемът е бил диагностициран чрез процедури, които включват СТ или ултразвуково изследване на корема, или при хирургична операция, като симптомите са отзвучали след спиране на приема на АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, които получат оплаквания от коремни болки.

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради увеличен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от лечението с периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил), mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, със или без нарушено дишане) (вж. точка 4.5). Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се започва рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

Чернодробна недостатъчност

В редки случаи инхибиторите на АСЕ са свързвани със синдром, който започва като холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (в някои случаи) смърт. Механизмът на този синдром все още е неизвестен. Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, които развият жълтеница или забележимо повишаване на нивата на чернодробните ензими, трябва да прекратят АСЕ инхибитора и да получат подходящо контролно наблюдение от лекар (вж. точка 4.8).

Раса

АСЕ инхибиторите причиняват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при не чернокожи.

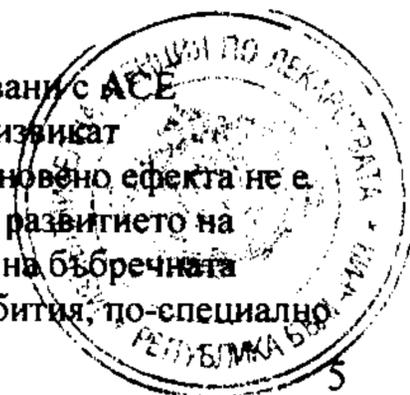
Подобно на останалите АСЕ инхибитори, периндоприл може да бъде по-малко ефективен за намаляване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при не чернокожи, вероятно поради преобладаването на по-ниски ренинови нива сред чернокожата популация от хипертоници.

Кашлица

Има съобщения за появяване на кашлица при приложение на АСЕ инхибитори. По своята характеристика кашлицата е непродуктивна, упорита и преминава след спиране на лечението. Причинената от АСЕ инхибитори кашлица трябва да се включи в диференциалната диагноза на кашлица.

Хиперкалиемия

Повишавания на серумния калий се наблюдават при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл. АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Обикновено ефекта не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия включват пациенти с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, напреднала възраст (> 70 години), захарен диабет, вметнатите събития, по-специално



дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и съпътстваща употреба на калий-спестяващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишавания на серумния калий (напр. хепарин, котримоксазол, известен още като триметоприм/сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин рецепторни блокери. Употребата на калиеви добавки, калий-спестяващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, и серумния калий и бъбречната функция трябва да се наблюдават. Ако съвместното приложение на посочените по-горе средства е било преценено за уместно, те трябва да се използват внимателно при често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Комбинация с литий

Комбинирането на литий с периндоприл по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Комбинация с калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол

По принцип не се препоръчва комбиниране на периндоприл и калий съхраняващи лекарства, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на трапезна сол (вж. точка 4.5).

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Има доказателства, че съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен увеличава риска от хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Затова не се препоръчва двойна блокада на РААС чрез комбинация от АСЕ инхибитори с ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че лечението с двойна блокада е абсолютно задължително, то трябва да се извършва само под наблюдение на специалист и да включва редовно внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

При пациенти с диабетна нефропатия не трябва да се използват съпътстващо АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

Комбинация с калциеви антагонисти, антиаритмични средства от I клас и централно действащите антихипертензивни средства

По принцип не се препоръчва комбинацията на бизопролол с калциеви антагонисти от верапамил или дилтиаземов тип, с антиаритмични средства от I клас и с централно действащите антихипертензивни средства (вж. точка 4.5)

Спиране на лечението

Рязкото спиране на лечението с бета-блокери трябва да се избягва, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, тъй като може да доведе до преходно влошаване на сърдечното заболяване. Дозировката трябва да се намалява постепенно, като се използват индивидуалните компоненти, в идеалния случай в рамките на две седмици, като съпътстващо с това се започне и заместителна терапия, ако това е необходимо.

Брадикардия

Ако по време на лечение сърдечната честота в покой се забави до под 50-55 удара в минута или пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, трябва да се пристъпи към понижаване титриране на дозата на Би-Пренеса с приложение на индивидуалните компоненти при подходяща доза на бизопролол.



AV-блок от първа степен

Като се има предвид негативния им дромотропен ефект, предписването на бета-блокери на пациенти с AV-блок от първа степен трябва да става с повишено внимание.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия

Както и останалите ACE инхибитори, периндоприл трябва да се назначава с повишено внимание на пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходящия поток от лявата камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Ангина на Prinzmetal

Наблюдавани са случаи на коронарен вазоспазм. Въпреки високата си бета-1 селективност, появата на ангинозни пристъпи не може да бъде напълно изключена в случаи, в които бизопролол се приема от пациенти с ангина на Prinzmetal.

Бъбречно увреждане

В случаи на нарушена бъбречна функция дневната доза на Би-Пренеса трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс (вж. точка 4.2).

При тези пациенти част от обичайната медицинска практика е рутинното проследяване на калий и креатинин (вж. точка 4.8).

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност развитието на хипотония след започване на терапия с ACE инхибитори може да доведе до допълнително увреждане на бъбречната функция. В тази ситуация има съобщения за възникване на остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с ACE инхибитори, се наблюдава увеличение на кръвната урея и серумния креатинин, което обикновено е обратимо при спиране на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и реноваскуларната хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне при строг медицински контрол с ниски дози и тяхното внимателно титриране. Тъй като лечението с диуретици може да представлява допринасящ фактор за горепосоченото, приложението на диуретиците трябва да се прекрати и в течение на първите седмици на терапията с лекарството трябва да се проследи бъбречната функция.

Някои хипертонични пациенти без видимо предишно съществуващо бъбречно-съдово заболяване развиват повишение на кръвната урея и серумния креатинин – обикновено слабо и преходно – особено при съпътстващо приложение на периндоприл и диуретик. Това е по-вероятно да възникне при пациенти с вече съществуващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата и/или прекратяване на диуретика и/или периндоприл.

Реноваскуларна хипертония

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с ACE инхибитори, съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да стане допринасящ фактор. Загубата на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Бъбречна трансплантация

Липсва опит относно приложението на периндоприл аргинин при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация.

Пациенти на хемодиализа

При пациенти, диализирани с мембрани с висока скорост на потока (high flux) и съпътстващо лекувани с ACE инхибитор, се съобщава за възникване на анафилактични реакции. При такива



пациенти трябва да се разгледа приложението на различен вид диализна мембрана или антихипертензивен агент от различен клас.

Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL)

Рядко пациенти, получаващи ACE инхибитори по време на LDL-афереза с декстранов сулфат, са получавали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на терапията с ACE инхибитор преди всяка афереза.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

Пациенти, приемащи ACE инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение (напр. с отрова от хименоптера), са получавали анафилактоидни реакции. При същите пациенти посочените реакции са били избегнати чрез временно прекратяване на приема на ACE инхибиторите, но те са се появявали отново при невнимание при повторното натоварване.

Подобна на другите бета-блокери, бизопролол може да повиши чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с епинефрин не винаги дава очаквания терапевтичен ефект.

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

При пациенти, приемащи ACE инхибитори, са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори рядко се наблюдава неутропения. Необходимо е изключително голямо внимание при приложение на периндоприл при пациенти с колагенни съдови заболявания, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от подобни усложняващи фактори, особено ако е налице и съществуващо от преди нарушение на бъбречната функция. При тези пациенти понякога се развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако на такива пациенти се назначи периндоприл, се препоръчва редовно проследяване на левкограмата и пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за всякакви признаци на инфекция (например възпалено гърло, температура).

Бронхоспазъм (bronхиална астма, обструктивни белодробни болести)

При бронхиална астма или други хронични обструктивни белодробни болести, които може да предизвикват симптоми, трябва съпътстващо да се прилага бронходилатирищо лечение. В някои случаи може да настъпи повишаване на съпротивлението на дихателните пътища, когато бета-блокери се прилагат на пациенти с астма, поради което е възможно да се наложи повишаване на дозата на бета₂-стимулантите.

Пациенти с диабет

Съветва се да се действа внимателно при приложението на Би-Пренеса при пациенти със захарен диабет с големи флуктуации на стойностите на кръвната захар. Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Стриктно гладуване

Съветва се да се подхожда внимателно при пациенти, които спазват стриктно гладуване.

Оклузивна периферно артериална болест

Може да настъпи задълбочаване на симптомите при приложение на бета-блокери, особено при започване на лечението.

Анестезия

При пациенти, на които предстои обща анестезия, бета-блокери намаляват честотата на аритмии и миокардна исхемия в периода на индукция и интубиране и в постоперативния период. Сега се препоръчва поддържането на бета-блокадата да продължи периперативно. Анестезиологът трябва да знае за бета-блокадата поради потенциал за взаимодействия с други лекарства, които могат да доведат до брадиаритмии, отслабване на рефлексната тахикардия и



намаляване на рефлексните способности да се компенсира кръвозагуба. Ако се приеме, че спирането на лечението с бета-блокери преди операцията е необходимо, то трябва да стане постепенно и да завърши около 48 часа преди анестезията.

При пациентите, подложени на тежка хирургична операция или анестезия с вещества, причиняващи хипотония, периндоприл може да блокира образуването на ангиотензин II в резултат на компенсаторно освобождаване на ренин. Лечението трябва да се прекрати един ден преди операцията. Ако възникне хипотония, за която се смята, че е породена от този механизъм, може да бъде коригирана чрез увеличаване на обема.

Псориазис

При пациенти с псориазис или с анамнеза за псориазис бета-блокери може да се използват само след внимателно балансиране на ползите спрямо рисковете.

Феохромоцитом

При пациенти с установен или подозиран феохромоцитом, бизопрлол трябва винаги да се прилага в комбинация с алфа-рецепторен блокери.

Тиреотоксикоза

При лечение с бизопрлол е възможно симптомите на тиреотоксикоза да се замаскират.

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се влияят от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва.

Бременност

Освен в случаите, когато продължаване на лечението с АСЕ инхибитори се смята за незаменимо, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за приложение по време на бременността. При диагностициране на бременност лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и ако е подходящо, трябва да започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Сърдечна недостатъчност

Терапевтичен опит с бизопрлол при лечението на сърдечна недостатъчност липсва при пациенти със следните заболявания и състояния:

- инсулинозависим захарен диабет (от тип I),
- тежко увредена бъбречна функция,
- тежко увредена чернодробна функция,
- рестриктивна кардиомиопатия,
- вродено сърдечно заболяване,
- хемодинамично значимо органично клапно заболяване,
- инфаркт на миокарда през последните 3 месеца.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Лактоза

Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълна лактаза дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са наблюдавани взаимодействия между бизопрлол и периндоприл в условията на



изпитване за взаимодействия, проведено върху здрави доброволци. Представена е само информация за известните взаимодействия на индивидуалните активни вещества с други продукти, както следва.

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза от терапията с периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след приема на последната доза от сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Лекарства, индуциращи хиперкалиемия

Въпреки, че серумния калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да се появи при някои пациенти, лекувани с Би-Пренеса. Някои лекарствени продукти или терапевтични класове могат да повишат случаите на настъпване на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), ACE инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имunosупресивни средства като например циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий съхраняващ диуретик като амилорид. Комбинацията с тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия. Поради това, комбинирането на Би-Пренеса с гореспоменатите лекарства не се препоръчва. Ако е предписана съпътстваща употреба, трябва да се подхожда с внимание и с често проследяване на серумния калий.

Съпътстваща употреба, която е противопоказана (вж. точка 4.3)

Алискирен

Съпътстващата терапия с Би-Пренеса и алискирен е противопоказана при пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция поради повишаване на риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова болестност и смъртност.

Екстракорпорални лечения

Екстракорпорални лечения, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли приложение на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.

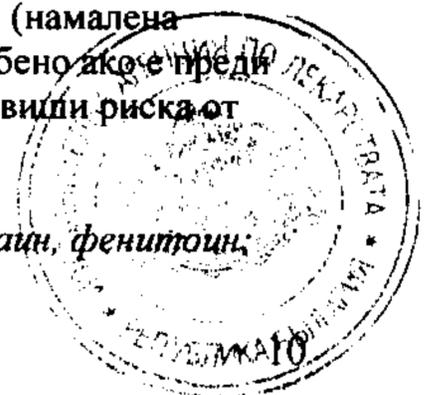
Съпътстваща употреба, която не се препоръчва

Свързана с бизопролол

Централно действащи антихипертензивни средства като клонидин и др. (напр. метилдопа, моксонидин, рилменидин)

Съпътстващата употреба на централно действащи антихипертензивни средства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез намаляване на централния симпатиков тонус (намалена сърдечна честота и минутен обем, вазодилатация). Рязкото прекратяване, особено ако е преди постепенно намаляване на дозата на бета-блокera чрез титриране, може да повиши риска от „ребаунд“ хипертония.

Антиаритмични средства от клас I (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропafenон)



Ефектът върху времето на предсърдно-камерно провеждане може да се усили с повишаване на негативния инотропен ефект.

Калциевите антагонисти от верапамилев тип и в по-малка степен - от дилтиаземев тип
Отрицателно влияние върху контрактилитета и предсърдно-камерното провеждане.
Интравенозното приложение на верапамил при пациенти, лекувани с бета-блокери, може да доведе до задълбочена хипотония и предсърдно-камерен блок.

Свързани с периндоприл

Алискирен

При други пациенти, освен пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция, нараства рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата болестност и смъртност.

Съпътстващо лечение с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери

Клиничните данни показват, че двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) чрез комбинация от АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е свързана с по-висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), отколкото приложението само на едно средство с действие върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1). В литературата има съобщения, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или диабет с терминално органно увреждане съпътстващото лечение с АСЕ инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелното приложение на един лекарствен продукт, повлияващ системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Двойната блокада (например чрез комбиниране на АСЕ инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да се ограничи само до индивидуално определени случаи при внимателно мониториране на бъбречната функция, нивата на калия и кръвното налягане.

Естрамустин

Риск от повишаване на нежеланите лекарствени реакции, като например ангионевротичен оток (ангиоедем).

Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид...), калий (соли)

Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съвместно с увредена бъбречна функция (адитивни хиперкалиемични ефекти).

Комбинацията на периндоприл с посочените по-горе лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако съпътстващата употреба е въпреки това показана, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на стойностите на серумния калий. За приложението на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вижте по-долу.

Литий

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсичност при съпътстващо приемане на литий и АСЕ инхибитори. Не се препоръчва съпътстващото приложение на периндоприл и литий, но ако комбинацията се окаже необходима, серумните нива на лития трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.4).

Съпътстваща употреба, която изисква специално внимание

Свързано с бизопролол и периндоприл

Противодиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства)

Резултатите от епидемиологични проучвания показват, че съпътстващото приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни медикаменти (инсулини, орални хипогликемични средства) може



да причини по-силен глюкозопонижаващ ефект с риск от хипогликемия. Оказва се, че настъпването на това явление е по-вероятно през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция.

Съпътстващото приложение на бизопролол с инсулин и перорални антидиабетни лекарства може да повиши ефекта на намаляване на кръвната захар.

Блокадата на бета-адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) (включително ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден)

Приложението на Би-Пренеса съпътстващо с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозировки, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да отслаби антихипертензивния ефект на бизопролол и периндоприл.

Освен това съпътстващото приложение на ACE инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност от остра бъбречна недостатъчност и повишаване на нивата на серумния калий, особено при пациенти с предварително съществуващо влошаване на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се предвиди контролиране на бъбречната функция в началото на комбинираното лечение, а след това – периодично.

Антихипертензивни средства и вазодилататори

Съпътстващото приложение с антихипертензивни средства, вазодилататори (като например нитроглицерин, други нитрати или други вазодилататори) или с други лекарства, които имат потенциал да намаляват кръвното налягане (например трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини) може да повиши риска от хипотоничните ефекти на периндоприл и бизопролол.

Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици

Съпътстващото приложение на ACE инхибитори с някои анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици може да има за резултат допълнително намаляване на кръвното налягане.

Съпътстващото приложение на бизопролол с анестетици може да доведе до намалена рефлексна тахикардия и повишен риск от хипотония.

Симпатикомиметици

Бета-симпатикомиметици (напр. изопреналин, добутамин): комбинацията им с бизопролол може да намали ефектите и на двете лекарствени средства. Симпатикомиметици, които активират и бета- и алфа-адренорецепторите (напр. норепинефрин, епинефрин): комбинацията им с бизопролол може да замаскира медираните от алфа-адренорецепторите вазоконстрикторни ефекти на тези средства, което води до повишаване на кръвното налягане и обостряне на клаудикацио интермитенс. Приема се, че такива взаимодействия са по-вероятни при неселективните бета-блокери.

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на ACE инхибиторите.

Свързана с бизопролол

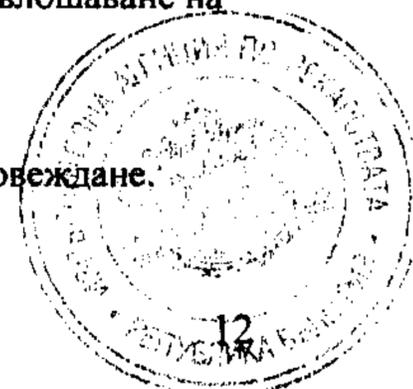
Калциевите антагонисти от дихидропиридинов тип, като например фелодипин и амлодипин

При пациенти със сърдечна недостатъчност съпътстващата употреба може да повиши риска от хипотония и при тях не може да се изключи увеличаване на риск от последващо влошаване на камерната помпена функция.

Антиаритмични лекарства от клас III (напр. амиодарон)

Може потенциално да възникне ефект върху времето на предсърдно-камерно провеждане.

Парасимпатикомиметични лекарства



Съпътстващата употреба може да повиши времето на предсърдно-камерно провеждане и риска от брадикардия.

Локално прилагани бета-блокери (напр. очни капки за лечение на глаукома)

Съпътстващото приложение може да допринесе към системните ефекти на бисопролол.

Сърдечни гликозиди (дигиталисови медикаменти)

Намаляване на сърдечната честота, удължаване на времето на предсърдно-камерно провеждане.

Свързани с периндоприл

Баклофен

Повишен антихипертоничен ефект. Да се следи кръвното налягане и при необходимост да се коригира дозата на антихипертензивния лекарствен продукт.

Калий незадържачи диуретици

Пациентите на диуретично лечение, особено тези, които са дехидратирани и/или с нарушения във водно-солевия баланс, може да изпитат прекомерно намаляване на кръвното налягане след започване на лечението с АСЕ инхибитори. Вероятността от хипотонични ефекти може да се намали чрез прекъсване на диуретика, чрез повишаване на обема на течностите или приема на соли преди началото на лечението с ниски и прогресивни дози периндоприл.

При артериална хипертония, когато предшестващата диуретична терапия може да е причинила недостиг на соли/телесни течности, или диуретикът трябва да се спре преди започване на лечението с АСЕ инхибитор, в който случай в последствие може да се включи отново несъхраняващ калий диуретик, или АСЕ инхибиторът трябва да бъде започнат в по-ниска доза, която прогресивно да се повиши.

При лекувана с диуретици застойна сърдечна недостатъчност, лечението с АСЕ инхибитора трябва да започне с много ниска дозировка, при възможност и след намаляване на дозата на съответния калий несъхраняващ диуретик.

При всички случаи трябва да се проследява бъбречната функция (плазмен креатинин) през първите седмици на лечението с АСЕ инхибитор.

Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон)

С еплеренон или спиронолактон в дози от 12,5 mg до 50 mg дневно и при ниски дози на АСЕ инхибитори:

При лечение на сърдечна недостатъчност от клас II или IV (по NYHA) с фракция на изтласкване < 40% и предшестващо лечение с АСЕ инхибитори и бримкови диуретици, има риск от хиперкалиемия, която е потенциално летална, особено при липса на спазване на препоръките за предписване на тази комбинация.

Преди започване на комбинацията трябва да се направят изследвания за изключване на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.

Препоръчва се внимателно наблюдение на калиемията и креатинемията през първия месец от лечението веднъж седмично, а след това – веднъж месечно.

Комбинации, които трябва да се имат предвид

Свързана с бисопролол

Мефлохин

Повишен риск от брадикардия.

Моноамино оксидазни инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори)

Усилен хипотоничен ефект на бета-блокерите, но също и риск от хипертонична криза.

Свързани с периндоприл



Злато

Има редки съобщения за нитритидни реакции (симптоматиката включва зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, провеждащи лечение с инжекционни златни препарати (натриев ауротиомалат) съпътстващо с АСЕ инхибитор, включително периндоприл.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

На базата на съществуващите данни за индивидуалните компоненти употребата на Би-Пренеса не се препоръчва през първия триместър на бременността и приложението му е противопоказано през втория и третия триместър на бременността.

Бизопролол

Бизопролол проявява такива фармакологични ефекти, които биха могли да причинят вредни ефекти върху бременността и/или плода/новороденото (намаляват плацентарния кръвоток, което се свързва със забавен растеж, вътрематочна смърт, аборт или преждевременна родова дейност и нежелани ефекти (напр. хипогликемия и брадикардия), които плодът или новороденото могат да развият). При необходимост от лечение с бета-адреноцепторни блокери се предпочитат бета-1-селективните адреноцепторни блокери.

Бизопролол не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква такова лечение. Ако е прието, че е налице необходимост от лечение с бизопролол, трябва да се мониторира утероплацентарният кръвоток и растежът на плода. В случай на вредни ефекти върху бременността или плода трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новороденото трябва да бъде внимателно проследявано.

По принцип се очаква симптомите на хипогликемия и брадикардия да се появят през първите 3 дни.

Периндоприл

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след АСЕ инхибиторна експозиция през първия триместър на бременността нямат окончателен характер; малко повишаване на риска обаче не може да бъде изключено. Освен в случаите, когато продължаване на лечението с АСЕ инхибитори се смята за незаменяемо, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за приложение по време на бременността. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение. Известно е, че експозицията на АСЕ инхибиторна терапия през втория и третия триместър на бременността, предизвиква фетотоксични ефекти при човека (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако експозицията на АСЕ инхибитор е настъпила от втория триместър на бременността, препоръчват се ултразвукови прегледи за изследване на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Би-Пренеса не се препоръчва по време на кърмене.

Не е известно дали бизопролол се излъчва в кърмата. Поради това не се препоръчва кърмене в периода на приложение на бизопролол.

Поради липса на информация относно употребата на периндоприл в периода на кърмене, периндоприл не се препоръчва и се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено кърмаче.

Фертилитет

Липсват клиничните данни относно фертилитета при употребата на Би-Пренеса.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Би-Пренеса няма пряко влияние върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти могат да настъпят индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане, особено в началото на лечението, при смяна на лечението, както и при приложение заедно с употреба на алкохол.

В резултат от това способността за шофиране или работа с машини може да се наруши.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции от бизопролол включват главоболие, замаяване, влошаване на сърдечната недостатъчност, хипотония, студени крайници, гадене, повръщане, коремни болки, диария, констипация, астения и умора.

Най-честите нежелани лекарствени реакции, които се съобщават от клиничните изпитвания и са наблюдавани и при периндоприл са: главоболие, замаяване, световъртеж, парестезии, зрителни нарушения, тинитус (шум в ушите), хипотония, кашлица, диспнея, гадене, повръщане, коремна болка, диария, констипация, дисгеузия, диспепсия, обрив, пруритус (сърбеж), мускулни крампи и астения.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на клинични изпитвания и/или в периода след разрешаване за употреба с бизопролол или с периндоприл, прилагани самостоятелно, и са разпределени съобразно класификацията на MedDRA по телесни системи и по следната честота:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
- Много редки ($< 1/10\ 000$)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

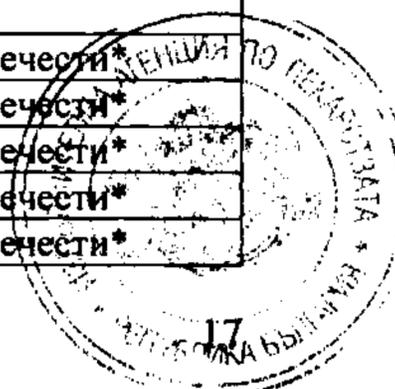
Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота	
		Бизопролол	Периндоприл
Инфекции и инфестации	Ринит	Редки	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	-	Нечести*
	Панцитопения	-	Много редки
	Агранулоцитоза (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Левкопения	-	Много редки
	Неутропения (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на G-6PDH	-	Много редки
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (СНСАХ)	-	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	Нечести*
	Хиперкалиемия, обратима при спиране на лечението	-	Нечести*
	Хипонатриемия	-	Нечести*



Психични нарушения	Промени в настроението	-	Нечести	
	Нарушения на съня	Нечести	Нечести	
	Депресия	Нечести	Нечести*	
	Кошмарни сънища, Халюцинации	Редки	-	
	Обърканост	-	Много редки	
Нарушения на нервната система	Главоболие**	Чести	Чести	
	Замайване**	Чести	Чести	
	Световъртеж	-	Чести	
	Дисгеузия	-	Чести	
	Парестезия	-	Чести	
	Сънливост	-	Нечести*	
	Синкоп	Редки	Нечести*	
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	-	Чести	
	Намалено отделяне на сълзи (взема се предвид само, ако пациентът използва контактни лещи)	Редки	-	
	Конюнктивит	Много редки		
	Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	-	Чести
	Нарушения на слуха	Редки	-	
Сърдечни нарушения	Палпитации	-	Нечести*	
	Тахикардия	-	Нечести*	
	Брадикардия	Много Чести	-	
	Влошаване на сърдечна недостатъчност	Чести	-	
	Нарушения на AV- проводимостта	Нечести	-	
	Аритмия	-	Много редки	
	Стенокардия	-	Много редки	
	Миокарден инфаркт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	Много редки	
	Съдови нарушения	Хипотония и свързани с нея ефекти	Чести	Чести
		Чувство на студени или изтръпнали крайници	Чести	-
Ортостатична хипотония		Нечести	-	
Васкулит		-	Нечести*	
Зачервяване		-	Редки*	
Инсулт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)		-	Много редки	
Феномен на Рейно		-	С неизвестна честота	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица	-	Чести
	Диспнея	-	Чести	
	Бронхоспазъм	Нечести	Нечести	



	Еозинофилна пневмония	-	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки	Чести	Чести
	Констипация (запек)	Чести	Чести
	Диария	Чести	Чести
	Гадене	Чести	Чести
	Повръщане	Чести	Чести
	Диспепсия	-	Чести
	Суха уста	-	Нечести
	Панкреатит	-	Много редки
Хепато-билиарни нарушения	Цитолитичен или холестатичен хепатит (вж. точка 4.4)	Редки	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	-	Чести
	Сърбеж	-	Чести
	Ангиедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4).	-	Нечести
	Уртикария	-	Нечести
	Реакции на фоточувствителност	-	Нечести*
	Пемфигоид	-	Нечести*
	Хиперхидроза	-	Нечести
	Реакции на свръхчувствителност (прурит, зачервяване, обрив и ангиоедем)	Редки	-
	Влошаване на псориазис	-	Редки*
	Еритема мултиформе	-	Много редки
	Алоpecia	Много редки	-
	Бета-блокери могат да провокират или да обострят псориазис или да индуцират псориазисоподобен обрив	Много редки	-
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни крампи	Нечести
Мускулна слабост		Нечести	-
Артралгия		-	Нечести*
Миалгия		-	Нечести*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	-	Нечести
	Остра бъбречна недостатъчност	-	Редки
	Анурия/олигурия	-	Редки*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Редки	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	Чести
	Умора	Чести	-
	Болки в гърдния кош	-	Нечести*
	Общо неразположение	-	Нечести*
	Периферен оток	-	Нечести*
	Фебрилитет	-	Нечести*
Изследвания	Повишена урея в кръвта	-	Нечести*



	Повишен креатинин в кръвта	-	Нечести*
	Повишени чернодробни ензими	Редки	Редки
	Повишен билирубин в кръвта	-	Редки
	Повишени триглицериди	Редки	-
	Намален хемоглобин и намален хематокрит (вж. точка 4.4)	-	Много редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	-	Нечести*

*Честотата е изчислена по данни от клинични изпитвания за нежелани лекарствени реакции, откривани чрез спонтанни съобщения

**Тези симптоми настъпват особено в началото на терапията. Обикновено са леки и често преминават за 1-2 седмици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма информация относно предозиране на Би-Пренеса при хора.

Бизопролол

Симптоми

По принцип най-често очакваните признаци при предозиране на бета-блокери са брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. До сега са съобщени малък брой случаи на предозиране (максимум: 2 000 mg) с бизопролол при пациенти, които страдат от хипертония и/или коронарна болест на сърцето, при които се установява брадикардия и/или хипотония; всички пациенти са се възстановили. Съществуват големи индивидуални различия в чувствителността към една еднократна висока доза от бизопролол и пациентите със сърдечна недостатъчност вероятно са по-силно чувствителни.

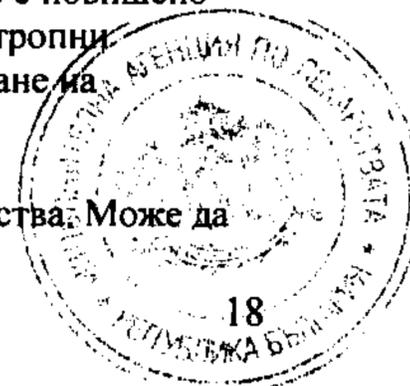
Лечение

В случай на предозиране лечението с бизопролол трябва да се спре и да се осигури поддържащо и симптоматично лечение.

Ограничен обем данни показват, че бизопролол се диализира трудно. На базата на очакваните фармакологични действия и препоръките за други бета-блокери, при наличие на клинична необходимост трябва да се обмисли приложението на следните общи мерки.

Брадикардия: Приложете интравенозно атропин. При неадекватен отговор може с повишено внимание да се приложи изопреналин или друго средство с положителни хронотропни свойства. При някои обстоятелства може да е необходимо трансвенозно въвеждане на кардиостимулатор (пейсмейкър).

Хипотония: Трябва да се приложат интравенозно течности и вазопресорни средства. Може да бъде полезно интравенозно приложение на глюкагон.



AV блок (от втора или трета степен): Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и лекувани с изопреналин под формата на инфузия или с трансвенозно въвеждане на сърдечен пейсмейкър.

Остро влошаване на сърдечна недостатъчност: Приложете i.v. диуретици, инотропни средства, вазодилататори.

Бронхоспазъм: Приложете бронходилататорно лечение, като например изопреналин, бета2-симпатикомиметични лекарства и/или аминофилин.

Хипогликемия: Приложете интравенозно глюкоза.

Периндоприл

Симптоми:

Има на разположение ограничени данни за предозиране при хора. Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибиторите, могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замайване, тревожност и кашлица.

Лечение:

Препоръчаното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор. Ако възникне хипотония, пациентът трябва да се постави в положение за шокова терапия. Ако е възможно, може да се обмисли и лечение чрез инфузия на ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини. Периндоприл може да се отстрани от общото кръвообращение чрез хемодиализа. (вж. точка 4.4). За брадикардия, резистентна на лечение, е показана терапия с пейсмейкър. Трябва постоянно да се наблюдават жизнените показатели и концентрациите на електролити и креатинин в серума.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори, други комбинации, АТС код: C09BX02.

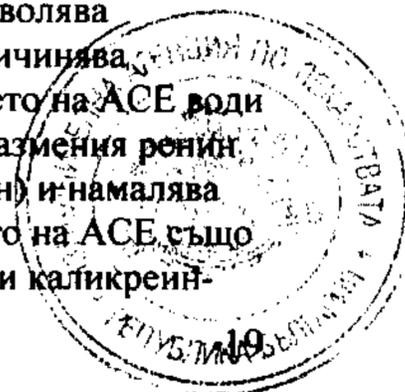
Механизъм на действие

Бизопролол

Бизопролол е високо бета1-селективен адренорецепторен блокиращ агент, лишен от вътрешна симпатикомиметична активност и на свързаната с нея мембраностабилизираща активност. Той показва само слаб афинитет към бета2-рецепторите на гладките мускули на бронхите и съдовете, както и на бета2-рецепторите на метаболитната регулация. Затова по принцип не се очаква бизопролол да влияе на дихателната резистентност и бета2-медираните метаболитни ефекти. Бета1-селективността на бизопролол е извън терапевтичните дозови граници.

Периндоприл

Периндоприл е инхибитор на ензима, който преобразува ангиотензин I в ангиотензин II (ACE). Конвертиращият ензим – или кининаза – представлява екзопептидаза, която позволява преобразуване на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II и също причинява разграждане на вазодилатора брадикинин в неактивен хептапептид. Инхибирането на ACE води до намаляване на ангиотензин II в плазмата, което стимулира активността на плазменния ренин (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на освобождаването на ренин) и намалява отделянето на алдостерон. Тъй като ACE деактивира брадикинина, инхибирането на ACE също така води до увеличаване на активността на циркулиращите и локалните системи каликреин-



кинин (което активира простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за действието на АСЕ инхибиторите, с вързано с понижаване на кръвното налягане, и да е частично свързан с някои техни нежелани реакции (напр. кашлица).
Периндоприл действа чрез своя активен метаболит - периндоприлат. Другите метаболити не показват инхибиция на АСЕ активността *in vitro*.

Фармакодинамични ефекти

Бизопролол

Бизопролол няма значителни негативни инотропни ефекти.

Бизопролол достига максимални ефекти 3-4 часа след приложение. Поради своя полуживот от 10-12 часа, бизопролол действа 24 часа.

Максималните ефекти на намаляване на кръвното налягане на бизопролол по принцип се постигат след 2 седмици.

При остро приложение на пациенти с коронарна болест на сърцето без хронична сърдечна недостатъчност бизопролол намалява сърдечната честота и ударния обем, вследствие на което намаляват минутният сърдечен дебит и консумацията на кислород. При хронично приложение намалява отначало повишеното периферно съпротивление. Предложеният механизъм на действие, обуславящ антихипертензивния ефект на бета-блокери е намаляването на плазмената активност на ренина.

Бизопролол намалява симпато-адренергичния отговор чрез блокиране на сърдечните бета-адренергични рецептори. В резултат от това настъпва намаляване на сърдечната честота и контрактилитет, което предизвиква намаляване на кислородната консумация от миокарда, а именно това е желаният ефект в случаите на стенокардия, свързана с обуславящата я коронарна болест на сърцето.

Периндоприл

Хипертония

Периндоприл е активен при всички степени на хипертонията: лека, умерена, тежка; наблюдава се понижаване на стойностите на систоличното и диастоличното кръвно налягане както в легнало положение по гръб, така и в изправено положение.

Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на кръвното налягане. Вследствие на това се увеличава периферният кръвоток, без ефект върху сърдечната честота.

Като правило се увеличава бъбречният кръвоток, докато скоростта на гломерулна филтрация (СГФ) обикновено остава непроменена.

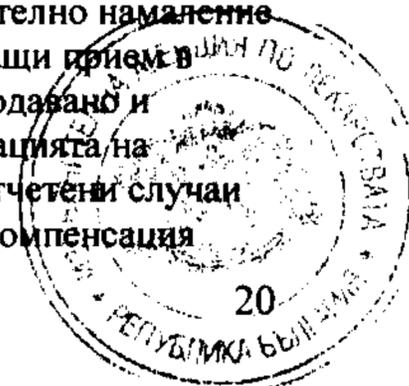
Сърдечна недостатъчност

Периндоприл редуцира работата на сърцето чрез понижаване на преднатоварването и следнатоварването.

Клинична ефикасност и безопасност

Бизопролол

Общо 2 647 пациенти са включени в проучването CIBIS II. 83% (n = 2 202) от тях са били от Клас III по NYHA и 17% (n = 445) са били от клас IV по NYHA. Имали са стабилна симптоматична систолна сърдечна недостатъчност (фракция на изтласкване <35% на база на ехокардиография). Общата смъртност е намаляла от 17,3% на 11,8% (относително намаление от 34%). Отчетено е намаляване на внезапната смърт (3,6% спрямо 6,3%, с относително намаление от 44%) и намаляване на броя на епизодите на сърдечна недостатъчност, налагащи прием в болница (12% спрямо 17,6%, с относително намаление от 36%). Накрая е наблюдавано и статистически значимо подобрене на функционалния статус според класификацията на NYHA. В началото на терапията и по време на титрирането на бизопролол са отчетени случаи на хоспитализация поради брадикардия (0,53%), хипотония (0,23%) и остра декомпенсация



(4,97%), но те не са били по-чести от тези в плацебо групата (0%, 0,3% и 6,74%). Броят на фаталните и инвалидизиращи мозъчни удари по време на цялото проучване е бил 20 в групата на бизопролол и 15 в плацебо групата.

Изпитването CIBIS III е проучило 1 010 пациенти на възраст ≥ 65 години с лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност (ХСН; клас II или клас III по NYHA) и с левокамерна фракция на изтласкване $\leq 35\%$, които не са лекувани до тогава с АСЕ инхибитори, бета-блокери или ангиотензин-рецепторни блокери. Пациентите са лекувани с комбинация от бизопролол и еналаприл в продължение на 6 до 24 месеца след началното 6-месечно лечение с бизопролол или с еналаприл.

Наблюдавана е тенденция към по-висока честота на влошаване на хроничната сърдечна недостатъчност при приложението на бизопролол за начално 6-месечно лечение. В анализа по протокол не е доказано не по-лошо действие на бизопролол като начално лечение в сравнение с еналаприл като първоначално лечение, въпреки че двете стратегии за начално лечение при ХСН са показали подобни честоти на първичния комбиниран критерий за крайна оценка - смърт и хоспитализация в края на проучването (32,4% в групата на бизопролол като начално лечение спрямо 33,1% в групата на еналаприл като начално лечение, за популацията съгласно протокола. Проучването показва, че бизопролол може да се използва при пациенти в напреднала възраст с хронична сърдечна недостатъчност с леко до умерено тежко заболяване.

Периндоприл

Хипертония

Периндоприл е активен при всички степени на хипертонията: лека, умерена, тежка; наблюдава се понижаване на стойностите на систоличното и диастоличното кръвно налягане както в легнало положение по гръб, така и в изправено положение.

Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на кръвното налягане. Вследствие на това се увеличава периферният кръвоток, без ефект върху сърдечната честота.

Като правило се увеличава бъбречният кръвоток, докато СГФ обикновено остава непроменена. Антихипертензивната активност е максимална между 4 и 6 ч. след прием на единична доза и продължава поне в течение на 24 ч.: междупиковите ефекти се равняват на 87-100% от пиковите ефекти.

Спадът на кръвното налягане настъпва бързо. При повлияващи се пациенти, нормализация се постига в рамките на 1 месец и персистира без появяване на тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до *rebound* ефект.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.

Доказано е, че при хора периндоприл демонстрира съдоразширяващи свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява отношението медия:лумен на малките артерии. Спомагателна терапия с тиазиден диуретик води до синергизъм от адитивен тип. Комбинацията от АСЕ инхибитор и тиазид също намалява риска от хипокалиемия, предизвикана от диуретичното лечение.

Сърдечна недостатъчност

Проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

- намалени стойности на налягането на пълнене на лявата и дясната камера,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление,
- увеличаване на сърдечния дебит и подобряване на сърдечния индекс.

В сравнителни проучвания началното приложение на 2,5 mg периндоприл аргинин на пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност не се свързва с някакво значимо понижаване на кръвното налягане в сравнение с плацебо.

Пациенти със стабилна форма на коронарна болест на сърцето

Проучването EUROPA е многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, с продължителност 4 години.



Дванадесет хиляди двеста и осемнадесет (12 218) пациенти на възраст над 18 години са били рандомизирани на 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 10 mg периндоприл аргинин) (n = 6 110) или плацебо (n = 6 108).

Популацията, включена в проучването, е била с доказана коронарна болест на сърцето без клинични признаци за сърдечна недостатъчност. Общо 90% от пациентите са имали предшестващи миокарден инфаркт и/или реваascularизация. Медикаментозната терапия в проучването е била добавена на фона на конвенционална терапия, включваща антиагреганти, липидо-понижаващи медикаменти и бета-блокери.

Основният критерий за ефективност е бил комбинацията от сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация. Лечението с 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 10 mg периндоприл аргинин) веднъж дневно е довело до значително абсолютно намаление на първичната крайна цел с 1,9% (релативно намаление на риска с 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

При пациентите с предшестващ миокарден инфаркт и/или реваascularизация, абсолютното намаление на риска е било 2,2%, съответстващо на релативно намаление на риска с 22,4% (95% CI) [12,0; 31,6] – p<0,001) по отношение на първичната крайна цел в сравнение с плацебо.

В подгрупа от пациенти, лекувани с бета-блокери в проучването EUROPA, която е дефинирана в анализа след завършване на проучването, прибавянето на периндоприл към бета-блокерите (n=3 789) показва статистически значимо абсолютно намаляване от 2,2% (относително намаляване на риска от 24%, 95% CI [9,5; 36,4]) в сравнение с бета-блокери без периндоприл (n=3 745) според сборния критерий от сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация.

Данни от клинични изпитвания за двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

В две големи рандомизирани, контролирани изпитвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – изпитване за продължаващи глобални резултати при телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – нефропатия и диабет при ветераните) е изследвана употребата на комбинация от ACE инхибитор и блокер на рецептора за ангиотензин II.

ONTARGET е проучване, проведено сред пациенти с анамнеза за сърдечно-съдово или мозъчно-съдово заболяване или със захарен диабет тип 2, придружен с доказателство за терминално органно увреждане. VA NEPHRON-D е проучване сред пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значителен благоприятен ефект върху изхода от бъбречното и/или сърдечно-съдовото заболяване и върху смъртността, но същевременно се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остра бъбречна недостатъчност и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Тези резултати са в сила и за други ACE инхибитори и блокери на рецептора за ангиотензин II с подобни фармакодинамични свойства.

Следователно при пациенти с диабетна нефропатия не трябва да се използват съпътстващо ACE инхибитори и блокери на рецептора за ангиотензин II.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – изпитване на алискирен при диабет тип 2 чрез резултати за сърдечно-съдово и бъбречно заболяване) е проучване, предназначено да оцени ползите от добавянето на алискирен към стандартно лечение с ACE инхибитор или блокер на рецептора за ангиотензин II при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от нежелан изход. Смъртта и инсултът по сърдечно-съдови причини числено са по-често срещани в групата на алискирен, отколкото в тази на плацебо, а представляващите интерес нежелани реакции и сериозни нежелани реакции (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) са съобщавани по-често в групата на алискирен, отколкото в тази на плацебо.

Педиатрична популация

Липсват данни относно Би-Пренеса при деца.



Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Би-Пренеса във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на хипертония, исхемична болест на коронарните артерии, стабилна и хронична сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Скоростта и степента на абсорбция на бизопролол и периндоприл от Би-Пренеса не показват статистически значими разлики съответно от скоростта и степента на абсорбция на бизопролол и периндоприл, приемани самостоятелно като монотерапия.

Бизопролол

Абсорбция

Бизопролол се абсорбира почти напълно (>90%) от стомашно-чревния тракт и поради малката степен на метаболизъм при първо преминаване през черния дроб (приблизително 10%), има бионаличност от приблизително 90% след перорално приложение.

Разпределение

Обемът на разпределение е 3,5 l/kg. Свързването на бизопролол с плазмените протеини е около 30%.

Биотрансформация и елиминиране

Бизопролол се излъчва от тялото по два пътя. В черния дроб до неактивни метаболити се метаболизират 50%, които след това се излъчват през бъбреците. Останалите 50% се екскретират от бъбреците в неметаболизиран вид. Общият клирънс е приблизително 15 l/h. Плазменият полуживот от 10-12 часа му осигурява 24-часов ефект след прием веднъж дневно.

Специални популации

Кинетиката на бизопролол е линейна и независима от възрастта.

Тъй като елиминирането се осъществява в еднаква степен от бъбреците и от черния дроб, не се налага корекция на дозата за пациенти, които имат или увредена чернодробна функция, или бъбречна недостатъчност. Не е изследвана фармакокинетиката при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и увредена чернодробна функция или увредена бъбречна функция. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (клас III по NYHA) плазмените нива бизопролол са по-високи и полуживотът му е по-дълъг, в сравнение с тези при здрави доброволци. Максимална плазмена концентрация след стационарно състояние е 64 ± 21 ng/ml при дневна доза от 10 mg, а полуживотът е 17 ± 5 часа.

Периндоприл

Абсорбция

След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза, а пиковата концентрация се достига до 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Степента на свързване на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, особено с ACE, но зависи от концентрацията.

Биотрансформация

Периндоприл е прекурсор. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достига кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл се разгражда на още 5 метаболити, всичките неактивни. Пикови плазмени концентрации на периндоприлат се достигат в рамките на 3 до 4 часа.



Тъй като приемът на храна намалява конверсията в периндоприлат и следователно - бионаличността, периндоприл аргинин трябва да се прилага перорално като единична дневна доза сутрин на гладно.

Елиминиране

Периндоприлат се отделя в урината и полуживотът на несвързаната фракция е приблизително 17 ч., което има за резултат постигане на стационарно състояние („steady state”) след 4 дни.

Линейност

Демонстрирана е линейна зависимост между дозата периндоприл и плазмената ѝ експозиция.

Специални популации:

При пациенти в напреднала възраст, както и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност, елиминирането на периндоприл е намалено. Желателно е коригиране на дозата при бъбречна недостатъчност в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс). Диализният клирънс на периндоприлат е равен на 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: хепаталният клирънс на молекулата-майка се редуцира наполовина. Не намалява обаче количеството на образувания периндоприлат и поради това не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бизопролол

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност или карциногенен потенциал.

При проучвания за репродуктивна токсичност бизопролол не показва ефект върху фертилитета или върху други общи резултати от репродукцията.

Подобно на други бета-блокери, бизопролол причинява майчина (намален прием на храна и намаляване на телесното тегло) и ембрионална/фетална токсичност (повишена честота на резорбциите, намалено тегло на поколението при раждане, забавено физическо развитие) при високи дози, но не е установено да е тератогенен.

Периндоприл

При проучване на хронична токсичност след приложение перорално (върху плъхове и маймуни) прицелните органи са бъбреците. Настъпили са увреждания с обратим характер.

Не е установена мутагенност нито при *in vitro*, нито при *in vivo* изследвания.

Репродуктивните токсикологични проучвания (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци за наличие на ембриотоксичност или тератогенност.

За ACE инхибиторите обаче, като група, е било показано, че индуцират неблагоприятни ефекти върху късното фетално развитие, имащи за резултат фетална смърт и конгенитални ефекти при гризачи и зайци: бъбречни лезии и увеличена пери- и постнатална смъртност. Фертилитетът не е бил нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Не е наблюдавана карциногенност при проучвания в дългосрочен план при плъхове и мишки.

Оценка на риска за околната среда (ERA):

Би-Пренеса съдържа активните вещества бизопролол и периндоприл. Би-Пренеса ще бъде предписана като заместителна терапия на индивидуалните дози от бизопролол и периндоприл, следователно няма да настъпи повишаване на експозицията на околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката - вътрегранулиращи съставки



Калциев хлорид хексахидрат
Натриев карбонат
Микрокристална целулоза
Ядро на таблетката - външен слой на гранулите
Лактоза монохидрат
Прежелатинизирано царевично нишесте
Колоиден безводен силициев диоксид
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Филмово покритие
Покриваща смес (полидекстроза, калциев карбонат, хипромелоза, талк, триглицериди)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/Al/PE+десикант-Al/PE фолио): 10, 30, 50, 60, 90 и 100 таблетки, в картонена кутия.

Блистер (OPA/Al/PE+десикант-Al/PE фолио), календарна опаковка: 7, 28, 56 и 98 таблетки, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

