

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bisoprolol/Perindopril arginine Krka 10 mg/10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bisoprolol/Perindopril arginine Krka 10 mg/10 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 10 mg bisoprolol-fumarátu (odpovídající 8,49 mg bisoprololu) a 10 mg perindopril-argininu (odpovídající 6,790 mg perindoprilu).

Pomocné látky se známým účinkem

Bisoprolol/Perindopril arginine Krka 10 mg/10 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 103,87 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bisoprolol/Perindopril arginine Krka 10 mg/10 mg potahované tablety

Bílé nebo téměř bílé, oválné, bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně tablety. Na jedné straně půlicí rýhy je tableta označena B a na druhé straně 4. Rozměry tablety: přibližně 12×6 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bisoprolol/Perindopril arginine Krka je indikován k léčbě hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční (u pacientů s infarktem myokardu a/nebo revaskularizací v anamnéze) jako substituční léčba u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných bisoprololem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Obvyklá dávka je jedna tableta jednou denně.

Pacienti musí být stabilizováni na léčbě bisoprololem a perindoprilem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Fixní kombinace není vhodná k iniciační léčbě.

U pacientů stabilizovaných na dávce bisoprololu 5 mg a perindoprilu 5 mg: půl tablety obsahující 10 mg/10 mg jednou denně.

Je-li nutná změna dávkování, titraci je nutno provádět s jednotlivými složkami.

##### Zvláštní populace

#### Porucha funkce ledvin (viz bod 4.4 a 5.2)

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být doporučená dávka přípravku Bisoprolol/Perindopril arginine Krka 10 mg/10 mg založena na clearance kreatininu podle tabulky 1 níže.

Tab. 1: Úprava dávkování při poruše funkce ledvin

Clearance kreatininu (ml/min)	Doporučená denní dávka
$Cl_{CR} \geq 60$	Polovina tablety přípravku Bisoprolol/Perindopril arginine Krka 10 mg/10 mg.
$30 < Cl_{CR} < 60$	Přípravek není vhodný. Doporučuje se individuální titrace dávkování za použití jednotlivých složek samostatně
$Cl_{CR} < 30$	Přípravek není vhodný. Doporučuje se individuální titrace dávkování za použití jednotlivých složek samostatně

#### Porucha funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

#### Starší pacienti

Přípravek Bisoprolol/Perindopril arginine Krka má být podáván podle renální funkce.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Bisoprolol/Perindopril arginine Krka u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití u dětí a dospívajících se proto nedoporučuje.

#### Způsob podání

Tableta přípravku Bisoprolol/Perindopril arginine Krka se podává v jedné denní dávce ráno a před jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, nebo na jiné inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE)
- Akutní srdeční selhání nebo probíhající epizody srdeční dekompenzace vyžadující i.v. inotropní terapii
- Kardiogenní šok
- AV blok druhého nebo třetího stupně (bez pacemakeru)
- Sick sinus syndrom
- Sinoatriální blokáda
- Symptomatická bradykardie
- Symptomatická hypotenze
- Závažné bronchiální astma nebo závažná chronická obstrukční plicní nemoc
- Závažné formy periferního arteriálního okluzivního onemocnění nebo Raynaudova syndromu
- Neléčený feochromocytom (viz bod 4.4)
- Metabolická acidóza
- Anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod 4.4)
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Současné užívání přípravku Bisoprolol/Perindopril arginine Krka s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.4, 4.5 a 5.1)
- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Bisoprolol/Perindopril arginine Krka nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5)

- Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5)
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

***Zvláštní upozornění a opatření pro použití týkající se jednotlivých složek platí i pro přípravek Bisoprolol/Perindopril arginine Krka.***

##### Hypotenze

Inhibitory ACE mohou způsobit pokles krevního tlaku. U nekomplikovaných pacientů s hypertenzí byla symptomatická hypotenze pozorována vzácně a její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, např. vlivem diuretické terapie, dietním omezením soli, dialýzou, průjemem nebo zvracením, nebo u pacientů, kteří trpí závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). U pacientů se symptomatickým srdečním selháním se současnou renální insuficiencí nebo bez ní byla pozorována symptomatická hypotenze. Pravděpodobnost jejího výskytu je nejvyšší u pacientů se závažnějšími stupni srdečního selhání užívajících vysoké dávky kličkových diuretik, s hyponatremií nebo poruchou funkce ledvin. U pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze je při zahájení léčby a změně dávky zapotřebí pečlivé monitorování. Podobné úvahy platí pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami, u kterých by mohl nadměrný pokles krevního tlaku způsobit infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární příhodu.

Pokud dojde k hypotenzii, má být pacient umístěn do polohy vleže na zádech, a je-li třeba, má dostat intravenózní infuzi roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Přejídná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou pacienti obvykle užívat bez obtíží, jakmile jim po doplnění objemu stoupne krevní tlak.

U některých pacientů s městnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může perindopril vyvolat další snížení systémového krevního tlaku. Tento účinek je očekávaný a obvykle není důvodem pro ukončení léčby. Pokud hypotenze začne být symptomatická, může být nutné snížení dávky nebo postupné ukončení léčby pomocí jednotlivých složek.

##### Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být přípravek Bisoprolol/Perindopril arginine Krka okamžitě vysazen. Léčba betablokátozem musí pokračovat. Má být zahájeno vhodné monitorování, které by mělo pokračovat do úplného vymizení symptomů. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projeví jako přínosná ke zmírnění příznaků.

Angioedém spojený s otokem hrtanu může být fatální. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby. Ta má zahrnovat podání epinefrinu a/nebo opatření k zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient má zůstat pod pečlivým dohledem až do úplného a trvalého vymizení symptomů.

Pacienti s anamnézou angioedému bez souvislosti s léčbou inhibitory ACE mohou mít při podávání inhibitoru ACE zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nauzeou nebo zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k předchozímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esteráz byly normální. Angioedém byl prokázán diagnostickými postupy včetně CT, ultrazvuku břicha nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém má být zahrnut do diferenciální diagnostiky u pacientů užívajících inhibitory ACE a vykazujících bolest břicha.

Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po

poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5). Současné užívání inhibitorů ACE s NEP inhibitory (např. racekadotrilu), mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

#### Porucha funkce jater

Vzácně byly inhibitory ACE spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a progreduje ve fulminantní jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající inhibitory ACE, u nichž se projeví žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, mají užívání inhibitorů ACE ukončit a mají být přiměřeně medicínsky sledováni (viz bod 4.8).

#### Rasa

Inhibitory ACE vyvolávají častěji angioedém u černošských pacientů ve srovnání s pacienty jiné rasy. Stejně jako i jiné inhibitory ACE, perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, možná z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských pacientů s hypertenzí.

#### Kašel

Při používání inhibitorů ACE byl zaznamenán kašel. Tento kašel je typický tím, že je neproduktivní, vytrvalý a že ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE má být považován za součást diferenciální diagnostiky kašle.

#### Hyperkalemie

U některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací draslíku, ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Rizikovými faktory pro rozvoj hyperkalemie jsou renální insuficience, zhoršené renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené patologické stavy (zejména dehydratace), akutní srdeční nedostatečnost, metabolická acidóza a současné užívání diuretik šetřících draslík (například spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu nebo amiloridu), draslíkových doplňků nebo náhrad soli s obsahem draslíku; nebo používání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim-sulfamethoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. Užívání draslíkových doplňků, diuretik šetřících draslík nebo náhrad solí s obsahem draslíku, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému vzestupu draslíku v krevním séru. Hyperkalemie může způsobit závažné a někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Pokud se souběžné podávání výše uvedených látek považuje za nutné, mají být podávány s opatrností a za pravidelného monitorování sérových koncentrací draslíku (viz bod 4.5).

#### Kombinace s lithiem

Kombinace lithia a perindoprilu se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Kombinace s draslík-šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky nebo náhradami solí obsahujícími draslík

Kombinace perindoprilu s draslík-šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky nebo náhradami solí obsahujícími draslík se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů

pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

#### Kombinace s antagonisty vápníku, antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihypertensivy

Kombinace bisoprololu s antagonisty vápníku typu verapamilu nebo diltiazemu, antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihypertensivy se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Ukončení léčby

Zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nesmí být ukončení léčby betablokátozem provedeno náhle, neboť existuje zvýšené riziko přechodného zhoršení srdečního onemocnění. Dávkování má být snižováno postupně pomocí jednotlivých složek, ideálně po dobu dvou týdnů, a současně má být v případě nutnosti zahájena náhradní terapie.

#### Bradykardie

Pokud v průběhu léčby poklesne srdeční frekvence pod 50–55 tepů za minutu a pacient pociťuje symptomy související s bradykardií, dávka přípravku Bisoprolol/Perindopril arginine Krka má být snižována za použití jednotlivých složek s vhodnou dávkou bisoprololu.

#### AV blok prvního stupně

Vzhledem k negativně dromotropnímu účinku mají být betablokátozy podávány s opatrností pacientům s AV blokem prvního stupně.

#### Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u jiných léků obsahujících inhibitory ACE, se má perindopril podávat s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí v oblasti výtokového traktu levé komory, jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

#### Prinzmetalova angina

Byly pozorovány případy koronárního vazospasmu. Navzdory vysoké beta-1 selektivitě, není možné úplně vyloučit záchvaty anginy, pokud se bisoprolol podává pacientům s Prinzmetalovou anginou.

#### Porucha funkce ledvin

V případě poruchy funkce ledvin má být denní dávka přípravku Bisoprolol/Perindopril arginine Krka upravena na základě clearance kreatininu (viz bod 4.2).

Běžné lékařské sledování má zahrnovat monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz bod 4.8).

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze po zahájení léčby inhibitory ACE způsobit další zhoršení renální funkce. V těchto případech bylo hlášeno akutní renální selhání, obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitérní ledviny, kteří byli léčeni inhibitory ACE, bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, které bylo obvykle při přerušení terapie reverzibilní. Jejich výskyt je zvláště pravděpodobný u pacientů s renální insuficiencí. Pokud byla u pacienta současně zjištěna renovaskulární hypertenze, je riziko těžké hypotenze a renální insuficience zvýšené. U těchto pacientů má být léčba zahájena pod pečlivým lékařským dohledem v nízkých dávkách a s opatrnou titrací dávkování. Jelikož léčba diuretiky může přispět k uvedeným stavům, je zapotřebí je vysadit a renální funkce se má monitorovat během prvních týdnů terapie.

U některých hypertoniků bez zjevné přítomnosti renovaskulárního onemocnění byly pozorovány

vzestupy sérových koncentrací urey a kreatininu, obvykle mírného stupně a přechodné, zejména pokud užívali perindopril současně s některým diuretikem. S větší pravděpodobností k tomu dochází u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin. Může být zapotřebí snížení dávky a/nebo ukončení léčby diuretikem a/nebo perindoprilem.

#### Renovaskulární hypertenze

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko hypotenze a renální insuficience (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

#### Transplantace ledvin

Nejsou zkušenosti s podáváním perindopril-argininu pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin.

#### Pacienti na hemodialýze

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán a současně léčených inhibitorem ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů je třeba zvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné třídy antihypertenziv.

#### Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL)

U pacientů užívajících inhibitory ACE se během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aferézou.

#### Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace

U pacientů léčených inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce během desenzibilizační léčby (jedem blanokřídých). U těchto pacientů se bylo možno těmto reakcím vyhnout dočasným vysazením inhibitoru ACE, nicméně znovu se objevily po neúmyslné expozici.

Stejně jako všechny betablokátory, bisoprolol může zvýšit senzitivitu vůči alergenům i závažnost anafylaktoidních reakcí. Léčba epinefrinem ne vždy přinese očekávaný terapeutický účinek.

#### Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie byly zaznamenány u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril má být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při již existující poruše funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit perindopril, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku).

#### Bronchospasmus (bronchiální astma, obstrukční onemocnění dýchacích cest)

U bronchiálního astmatu nebo jiných chronických obstrukčních onemocnění plic, která mohou vyvolat symptomy, má být souběžně podávána bronchodilatační terapie. Při použití betablokátorů u pacientů s astmatem může občas dojít ke zvýšení rezistence dýchacích cest, proto může být zapotřebí zvýšení dávky beta2-stimulancia.

#### Diabetici

Opatrnost je zapotřebí při podávání přípravku Bisoprolol/Perindopril arginine Krka pacientům s diabetem mellitem s velkými výkyvy v krevních hladinách glukózy.

Betablokátory mohou maskovat symptomy hypoglykemie.

#### Striktní půst

Opatrnost je zapotřebí u pacientů dodržujících striktní půst.

#### Periferní arteriální okluzivní onemocnění

Při léčbě betablokatory může dojít ke zhoršení symptomů, zejména při zahájení terapie.

#### Anestezie

U pacientů podstupujících výkon v celkové anestezii betablokáda snižuje výskyt arytmií a ischemie myokardu během indukce a intubace a zkracuje pooperační období. V současné době se doporučuje perioperativní pokračování udržovací betablokady. Anesteziolog musí být informován o betablokádě kvůli potenciálním interakcím s jinými léky, které by mohly vést k bradyarytmiím, oslabení reflexní tachykardie a snížené reflexní schopnosti kompenzovat krevní ztrátu. Pokud je nutné betablokátor před anestezii vysadit, je třeba to provádět postupně a ukončit 48 hodin před anestezii.

U pacientů, kteří se podrobují velkému chirurgickému zákroku nebo anestezii přípravky způsobujícími hypotenzi, může perindopril blokovat tvorbu angiotensinu II sekundárně po kompenzačním uvolnění reninu. Léčbu je třeba přerušit jeden den před chirurgickým zákrokem. Pokud dojde k rozvoji hypotenze a považuje se za způsobenou tímto mechanismem, může se upravit doplněním objemu.

#### Psoriáza

Pacientům s psoriázou nebo anamnézou psoriázy mají být betablokatory podávány až po pečlivém zvážení přínosu a rizika.

#### Feochromocytom

U pacientů s feochromocytomem nebo podezřením na něj má být bisoprolol podáván vždy v kombinaci s blokátorem alfa-receptorů.

#### Tyreotoxikóza

Během léčby bisoprololem mohou být maskovány symptomy tyreotoxikózy.

#### Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

#### Těhotenství

Není-li pokračování léčby inhibitorem ACE považováno za nezbytné, mají pacientky plánující těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má prokázaný bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba inhibitory ACE musí být okamžitě zastavena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6), pokud je třeba.

#### Srdeční selhání

Nejsou terapeutické zkušenosti s léčbou srdečního selhání bisoprololem u pacientů s následujícími onemocněními a stavy:

- inzulin dependentní diabetes mellitus (typ I),
- těžká porucha funkce ledvin,
- těžká porucha funkce jater,
- restriční kardiomyopatie,
- vrozené srdeční onemocnění,
- hemodynamicky signifikantní organické onemocnění chlopní,
- infarkt myokardu v předchozích 3 měsících.

#### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo

malabsorpci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Ve studii interakcí provedené na zdravých dobrovolnících nebyly zaznamenány žádné interakce mezi bisoprololem a perindopilem. Informace, které jsou dostupné ohledně interakcí jednotlivých složek s jinými přípravky, jsou uvedeny níže.

##### *Léky zvyšující riziko angioedému*

Současné užívání inhibitorů ACE a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindopilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

##### *Léky vyvolávající hyperkalemii*

Ačkoliv hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, u některých pacientů léčených přípravkem Bisoprolol/Perindopril arginine Krka se může objevit hyperkalemie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, draselné soli, draslík-šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptoru pro angiotensin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie. Proto není kombinace přípravku Bisoprolol/Perindopril arginine Krka s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

#### **Současné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3)**

##### *Aliskiren*

Současná léčba přípravkem Bisoprolol/Perindopril arginine Krka a aliskirenem je kontraindikována u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin, vzhledem k riziku hyperkalemie, zhoršení renální funkce a zvýšení kardiovaskulární morbidita a mortality.

##### *Mimotělní léčba*

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, mělo by být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

#### **Současné užívání se nedoporučuje**

##### **Související s bisoprololem**

##### *Centrálně působící antihypertenziva, např. klonidin a další (jako methyldopa, moxonidin, rilmenidin)*

Současné podávání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání snížením centrálního tonu sympatiku (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vazodilatace). Po náhlém vysazení, zejména před postupným omezováním terapie betablokátory, může dojít ke zvýšení rizika „rebound“ hypertenze.

##### *Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon)*

Může dojít k ovlivnění doby atri-ventrikulárního vedení vzruchu a zvýšení negativně inotropního účinku.



### *Antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře diltiazemu*

Negativní vliv na kontraktilitu a atrioventrikulární vedení. Intravenózní podávání verapamilu pacientům léčeným betablokátory může vést k závažné hypotenzi a atrioventrikulární blokádě.

### **Související s perindopilem**

#### *Aliskiren*

U jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin, se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení renální funkce a kardiovaskulární morbidity a mortality.

#### *Současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru pro angiotensin*

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1). V literatuře bylo hlášeno, že u pacientů s prokázaným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo diabetem s konečným orgánovým poškozením, je současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru pro angiotensin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkce (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotensin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptoru pro angiotensin II) má být limitována v individuálních definovaných případech s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.

#### *Estramustin*

Riziko zvýšení nežádoucích účinků, jako je angioneurotický edém (angioedém).

#### *Diuretika šetřící draslík (např. triamteren, amilorid), draslík (soli)*

Hyperkalemie (potenciální letální), zejména při současné poruše funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky).

Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je současně užívání indikováno, je zapotřebí opatrnost a pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku. Použití spironolaktonu u srdečního selhání viz níže.

#### *Lithium*

Při současném podávání lithia s ACE inhibitory bylo hlášeno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a toxicity lithia. Podávání perindoprilu současně s lithiem se nedoporučuje, ale pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, má být prováděno pečlivé monitorování sérových hladin lithia (viz bod 4.4).

### **Současné užívání vyžadující zvláštní opatrnost**

### **Související s bisoprololem a perindopilem**

#### *Antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika)*

Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzuliny, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení krevní glukózy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Současné podávání bisoprololu s inzulinem a perorálními antidiabetiky může zvýšit vliv na snížení hladiny krevního cukru.

Blokáda beta-adrenoreceptorů může maskovat symptomy hypoglykemie.

#### *Nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové $\geq 3$ g/den)*

Pokud je přípravek Bisoprolol/Perindopril arginine Krka podáván současně s nesteroidními antiflogistiky (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku bisoprololu a perindoprilu.

Kromě toho může současné podávání inhibitorů ACE a NSAID vést ke zvýšení rizika zhoršení

renální funkce včetně možného akutního renálního selhání a zvýšení hladiny draslíku v krevním séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zvaženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání, a dále v pravidelných intervalech.

#### *Antihypertenziva a vasodilatancia*

Současné užívání s antihypertenzivy, vasodilancii (jako je nitroglycerin, další nitráty a další vasodilatancia) nebo s jinými léky snižujícími krevní tlak (např. tricyklická antidepresiva, barbituráty, fenothiaziny) může zvýšit hypotenzní účinky perindoprilu a bisoprololu.

#### *Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika*

Současné užívání inhibitorů ACE s některými anestetiky, tricyklickými antidepresivy a antipsychotiky může vést k dalšímu snížení krevního tlaku. Současné užívání bisoprololu s anestetiky může vést ke snížení reflexní tachykardie a zvýšenému riziku hypotenze.

#### *Sympatomimetika*

Beta-sympatomimetika (např. isoprenalin, dobutamin): kombinace s bisoprololem může snížit účinky obou látek. Sympatomimetika, která aktivují beta- i alfa-adrenergické receptory (např. norepinefrin, epinefrin): kombinace s bisoprololem může odmaskovat vasokonstrikční účinky těchto látek zprostředkované alfa-adrenoreceptory, což vede ke zvýšení krevního tlaku a exacerbaci intermitentní klaudikace. Tyto interakce jsou pravděpodobnější u neselektivních betablokátorů. Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.

### **Související s bisoprololem**

#### *Antagonisté kalcia dihydropyridinového typu, jako je felodipin a amlodipin*

Současné užívání může zvýšit riziko hypotenze a nelze vyloučit zvýšené riziko dalšího zhoršení funkce komorové pumpy u pacientů se srdečním selháním.

#### *Antiarytmika třídy III (např. amiodaron)*

Může dojít k zesílení účinku na dobu atrioventrikulárního vedení.

#### *Parasympatomimetika*

Současné užívání může zvýšit dobu atrioventrikulárního vedení a riziko bradykardie.

#### *Lokální betablokátory (např. oční kapky k léčbě glaukomu)*

Současné užívání může zvýšit systémové účinky bisoprololu.

#### *Digitalisové glykosidy*

Snížení srdeční frekvence, prodloužení doby atrioventrikulárního vedení.

### **Související s perindoprilem**

#### *Baklofen*

Zvýšení antihypertenzního účinku. Sledujte krevní tlak a přizpůsobte dávkování antihypertenziv, pokud je to nutné.

#### *Draslík nešetřící diuretika*

Pacienti, kteří užívají diuretika, zejména ti, u kterých je snížený objem tekutin a/nebo množství soli, mohou po zahájení terapie inhibitorem ACE zaznamenat nadměrné snížení krevního tlaku. Možnost hypotenzních účinků lze omezit přerušением podávání diuretika, zvýšením objemu tekutin nebo příjmem soli před zahájením léčby nízkými a postupně stoupajícími dávkami perindoprilu.

U arteriální hypertenze, kdy předchází diuretická léčba mohla vyvolat depleci solí/tekutin, je nutno diuretikum vysadit před zahájením léčby inhibitorem ACE, a následně může být znovu zahájeno podávání draslík nešetřícího diuretika, nebo musí být podávání inhibitoru ACE zahájeno nízkou dávkou a jejím postupným zvyšováním.

U městnavého srdečního selhání léčeného diuretikem má být léčba inhibitory ACE zahájena ve velmi nízkých dávkách, nejlépe po snížení dávky podávaného draslík nešetřícího diuretika. Během prvních týdnů léčby inhibitory ACE je nutno vždy monitorovat renální funkci (hladiny kreatininu).

#### *Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton)*

U eplerenonu nebo spironolaktonu v dávkách 12,5 mg až 50 mg denně a nízkých dávkách inhibitorů ACE:

Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40 % a předchozí léčbě inhibitory ACE a kličkovými diuretiky existuje riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zejména pokud nejsou dodržována preskripční doporučení pro tuto kombinaci.

Před zahájením kombinované léčby je třeba ověřit nepřítomnost hyperkalemie a poruchy funkce ledvin. Doporučuje se pečlivé monitorování kalemie a kreatinemie, a to jednou týdně během prvního měsíce léčby, a dále jednou měsíčně.

### **Současné užívání vyžadující určitou opatrnost**

#### **Související s bisoprololem**

##### *Meflochin*

Zvýšené riziko bradykardie.

##### *Inhibitory monoaminoxidázy (kromě inhibitorů MAO-B)*

Zvýšený hypotenzní účinek betablokátorů, ale současně riziko hypertenzní krize.

#### **Související s perindoprilem**

##### *Zlato*

U pacientů léčených injekčními přípravky zlata (natrium-aurothiomalát) současně s terapií inhibitory ACE včetně perindoprilu byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (symptomy zahrnující zčervenání v obličeji, nauzeu, zvracení a hypotenzi).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### **Těhotenství**

Na základě dostupných údajů o jednotlivých složkách není přípravek Bisoprolol/Perindopril arginine Krka doporučován během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

#### **Bisoprolol**

Bisoprolol má farmakologické účinky, které mohou škodlivě ovlivnit těhotenství a/nebo plod/novorozence (snižuje perfúzi placenty, což bylo spojováno s retardací růstu, intrauterinním úmrtím, potratem a předčasným porodem a u plodu nebo novorozence se mohou objevit nežádoucí účinky (např. hypoglykemie a bradykardie)). Je-li nutná léčba blokátory beta-adrenergických receptorů, je vhodné dát přednost selektivním blokátorům beta-1-adrenergických receptorů.

Bisoprolol se nemá podávat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Je-li léčba bisoprololem považována za nutnou, je třeba monitorovat uteroplacentární krevní průtok a fetální růst. V případě škodlivých účinků na těhotenství nebo plod je třeba zvážit alternativní léčbu. Novorozenec musí být pečlivě sledován.

Příznaky hypoglykemie a bradykardie lze obvykle očekávat v průběhu prvních 3 dnů.

#### **Perindopril**

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba inhibitory ACE pro pacientku nezbytná, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro podávání v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a v případě potřeby je nahradit jinou

léčbou. Je známo, že expozice inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru těhotenství vede k fetotoxicitě (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitě (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici inhibitorům ACE od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření renálních funkcí a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, mají být důkladně sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

#### Kojení

Přípravek Bisoprolol/Perindopril arginine Krka se nedoporučuje v období kojení.

Není známo, zda se bisoprolol vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto se užívání bisoprololu během kojení nedoporučuje.

Protože nejsou dostupné informace ohledně užívání perindoprilu během kojení, není perindopril doporučován a je preferována alternativní léčba s lépe doloženým bezpečnostním profilem během kojení, zejména co se týče kojení novorozenců a nedonošených dětí.

#### Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility při použití přípravku Bisoprolol/Perindopril arginine Krka nejsou dostupné.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Bisoprolol/Perindopril arginine Krka nemá přímý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, nicméně u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby nebo při kombinaci s alkoholem.

V důsledku toho může být schopnost řídit nebo obsluhovat stroje narušena.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu:

Nejčastější nežádoucí účinky bisoprololu zahrnují bolest hlavy, závratě, zhoršení srdečního selhání, hypotenzi, chladné končetiny, nauzeu, zvracení, bolest břicha, průjem, zácpu, astenii a únavu.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a pozorované u perindoprilu patří bolest hlavy, závratě, vertigo, parestezie, poruchy zraku, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem, zácpa, dysgeuzie, dyspepsie, vyrážka, pruritus, svalové křeče a astenie.

#### Přehled nežádoucích účinků v tabulce:

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány u perindoprilu a bisoprololu podávanými samostatně během klinických studií a/nebo po uvedení na trh a jsou řazeny dle klasifikace MedDRA a následující frekvence:

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )
- Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )
- Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Bisoprolol	Perindopril
Infekce a infestace	Rinitida	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie	-	Méně časté*
	Pancytopenie	-	Velmi vzácné
	Agranulocytóza (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Leukopenie	-	Velmi vzácné
	Neutropenie (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné

	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH	-	Velmi vzácné
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	-	Méně časté*
	Hyperglykemie, reverzibilní při vysazení léčby	-	Méně časté*
	Hyponatremie	-	Méně časté*
Psychiatrické poruchy	Změny nálady	-	Méně časté
	Poruchy spánku	Méně časté	Méně časté
	Deprese	Méně časté	Méně časté*
	Noční můry, halucinace	Vzácné	-
	Zmatenost		Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy**	Časté	Časté
	Závratě**	Časté	Časté
	Vertigo	-	Časté
	Dysgeuzie	-	Časté
	Parestezie	-	Časté
	Somnolence	-	Méně časté*
	Synkopa	Vzácné	Méně časté*
Poruchy oka	Porucha zraku	-	Časté
	Snížená tvorba slz (má být zváženo, pokud pacient používá kontaktní čočky)	Vzácné	-
	Konjunktivitida	Velmi vzácné	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	-	Časté
	Poruchy sluchu	Vzácné	-
Srdeční poruchy	Palpitace	-	Méně časté*
	Tachykardie	-	Méně časté*
	Bradykardie	Velmi časté	-
	Zhoršení srdečního selhání	Časté	-
	Poruchy AV vedení	Méně časté	-
	Arytmie	-	Velmi vzácné
	Angina pectoris	-	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Hypotenze a účinky související s hypotenzí	Časté	Časté
	Pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách	Časté	-
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	-
	Vaskulitida	-	Méně časté*
	Zčervenání	-	Vzácné*
	Cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Raynaudův fenomén	-	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	-	Časté
	Dyspnoe	-	Časté
	Bronchospasmus	Méně časté	Méně časté
	Eosinofilní pneumonie	-	Velmi vzácné
Gastrointestinální	Bolest břicha	Časté	Časté

poruchy	Zácpa	Časté	Časté
	Průjem	Časté	Časté
	Nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	Časté	Časté
	Dyspepsie	-	Časté
	Sucho v ústech	-	Méně časté
	Pankreatitida	-	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida cytolytická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	-	Časté
	Pruritus	-	Časté
	Angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)	-	Méně časté
	Kopřivka	-	Méně časté
	Fotosenzitivní reakce	-	Méně časté*
	Pemfigoid	-	Méně časté*
	Hyperhidróza	-	Méně časté
	Hypersenzitivní reakce (svědění, zčervenání, vyrážka a angioedém)	Vzácné	-
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné*
	Erythema multiforme	-	Velmi vzácné
	Alopecie	Velmi vzácné	-
	Betablokátory mohou způsobit nebo zhoršit psoriázu nebo způsobit vyrážku připomínající psoriázu	Velmi vzácné	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Méně časté	Časté
	Svalová slabost	Méně časté	-
	Artralgie	-	Méně časté*
	Myalgie	-	Méně časté*
Poruchy ledvin a močových cest	Renální insuficience	-	Méně časté
	Akutní renální selhání	-	Vzácné
	Anurie/Oligurie	-	Vzácné*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektilní dysfunkce	Vzácné	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté	Časté
	Únava	Časté	-
	Bolest na hrudi	—	Méně časté*
	Malátnost	—	Méně časté*
	Periferní edém		Méně časté*
	Pyrexie		Méně časté*
Vyšetření	Zvýšená hladina urey v krvi	-	Méně časté*
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	-	Méně časté*
	Vzestup hodnot jaterních enzymů	Vzácné	Vzácné
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	-	Vzácné
	Zvýšená hladina triacylglycerolů	Vzácné	-
	Snížená hladina hemoglobinu a snížený hematokrit (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	-	Méně časté*

\* Frekvence počítána z klinických studií pro nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení

\*\*Tyto symptomy se vyskytují zejména na začátku léčby. Obvykle jsou mírné a často vymizí během 1–2

týdnů.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky), případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Informace o předávkování přípravkem Bisoprolol/Perindopril arginine Krka u člověka nejsou k dispozici.

### **Bisoprolol**

#### Příznaky

Nejčastějšími známkami, které lze očekávat po předávkování beta-blokátory, jsou bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, akutní srdeční nedostatečnost a hypoglykemie. Dosud bylo hlášeno jen málo případů předávkování (maximum: 2 000 mg) bisoprololem u pacientů trpících hypertenzí a/nebo ischemickou chorobou srdeční s projevy bradykardie a/nebo hypotenze; všichni pacienti se zotavili. Existuje široká interindividuální variabilita citlivosti na jednorázově podanou vysokou dávku bisoprololu a pacienti se srdečním selháním jsou na účinky bisoprololu pravděpodobně velmi citliví.

#### Léčba

Pokud dojde k předávkování, je třeba ukončit léčbu a zavést podpůrnou a symptomatickou léčbu.

Omezené údaje naznačují, že bisoprolol je obtížně dialyzovatelný. Na základě očekávaných farmakologických účinků a doporučení pro jiné beta-blokátory je třeba zvážit následující všeobecná opatření, pokud jsou klinicky oprávněná.

*Bradykardie:* Podat intravenózně atropin. Není-li reakce dostatečná, je možné opatrně podat isoprenalin nebo jinou látku s pozitivně chronotropními vlastnostmi. Za určitých okolností může být nutné zavést transvenózně kardiostimulátor.

*Hypotenze:* Je třeba podat intravenózně tekutiny a vasopresory. Užitečný může být intravenózně podaný glukagon.

*AV blokáda (druhého a třetího stupně):* Pacienty je třeba pečlivě monitorovat a léčit infuzí isoprenalinu nebo transvenózním zavedením kardiostimulátoru.

*Akutní zhoršení srdečního selhání:* Podat i.v. diuretika, látky s pozitivně inotropním účinkem, vasodilatancia.

*Bronchospasmus:* Zavést terapii bronchodilátory, např. isoprenalinem, beta<sub>2</sub>-sympatomimetiky a/nebo aminofylinem.

*Hypoglykemie:* Podat i.v. glukosu.

### **Perindopril**

#### Příznaky:

Informace o předávkování perindoprilem u člověka jsou omezené. Příznaky související s předávkováním inhibitory ACE mohou zahrnovat hypotenzi, oběhový šok, poruchy elektrolytové rovnováhy, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

### Léčba:

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze fyziologického roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Pokud dojde k hypotenzi, má být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li to možné, lze též uvážit léčbu infuzí angiotensinu II a/nebo intravenózní podání katecholaminů. Perindopril se může odstraňovat ze systémové cirkulace hemodialýzou (viz bod 4.4). Při bradykardii rezistentní na léčbu je indikována terapie kardiostimulátorem. Je třeba nepřetržitě monitorovat vitální známky, sérové koncentrace elektrolytů a kreatininu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, ACE inhibitory, jiné kombinace, ATC kód: C09BX02.

### Mechanismus účinku

#### **Bisoprolol**

Bisoprolol je vysoce účinný selektivní blokátor beta1-adrenoreceptorů bez vnitřní sympatomimetické a relevantní membrány stabilizující aktivity. Vykazuje pouze malou afinitu k beta2-receptoru hladkého svalstva průdušek a cév a rovněž k beta2-receptorům účastnících se metabolické regulace. U bisoprololu se tudíž obecně neočekává vliv na odpor dýchacích cest a na metabolické účinky zprostředkované beta2-receptory. Jeho beta1-selektivita přesahuje terapeutické rozmezí dávkování.

#### **Perindopril**

Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II (ACE). Tento konvertující enzym neboli kinas je exopeptidáza, která umožňuje přeměnu angiotensinu I na vazokonstrikční angiotensin II a způsobuje degradaci vasodilatační látky bradykininu na neaktivní heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotensinu II v krevní plazmě, což způsobuje zvýšení plazmatické aktivity reninu (inhibicí negativní zpětné vazby při uvolňování reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, vede inhibice ACE též ke zvýšené aktivitě cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (tím též k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku snížení krevního tlaku inhibitory ACE a je částečně odpovědný za jejich nežádoucí účinky (například kašel).

Perindopril působí prostřednictvím svého aktivního metabolitu perindoprilátu. Ostatní metabolity nevykazují žádnou inhibici aktivity ACE *in vitro*.

### Farmakodynamické účinky

#### **Bisoprolol**

Bisoprolol nemá výrazný negativně inotropní účinek.

Bisoprolol dosahuje svého maximálního účinku 3–4 hodiny po perorálním podání. Vzhledem k poločasu 10–12 hodin působí bisoprolol po dobu 24 hodin.

Maximálního antihypertenzního účinku bisoprololu je obecně dosaženo po 2 týdnech. U akutního podání pacientům s ischemickou chorobou srdeční bez chronického srdečního selhání snižuje bisoprolol srdeční frekvenci a tepový objem, čímž snižuje srdeční výdej a spotřebu kyslíku. U chronického podávání se úvodní zvýšená periferní rezistence snižuje. Mimo jiné je diskutováno snížení plazmatické aktivity reninu jako mechanismus antihypertenzního účinku betablokátorů.

Bisoprolol snižuje odpověď na sympatoadrenální aktivitu prostřednictvím blokády srdečních betareceptorů. To vyvolává snížení srdeční frekvence a kontraktility, a tím snížení spotřeby kyslíku v myokardu, což je požadovaný účinek u anginy pectoris s ischemickou chorobou srdeční.

#### **Perindopril**



### *Hypertenze*

Perindopril je účinný u všech stupňů hypertenze: lehké, středně těžké, těžké; způsobuje snížení systolického a diastolického tlaku jak vleže, tak vstojе.

Perindopril snižuje periferní cévní odpor, což vede ke snížení krevního tlaku. Následkem toho se zvyšuje periferní průtok krve bez účinku na srdeční frekvenci.

Pravidlem je zvýšení průtoku krve ledvinami, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GFR) obvykle zůstává nezměněna.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### **Bisoprolol**

Do studie CIBIS II bylo zařazeno celkem 2 647 pacientů. 83 % pacientů (n=2 202) bylo ve třídě NYHA III a 17 % (n = 445) bylo ve třídě NYHA IV. Měli stabilní symptomatické systolické srdeční selhání (ejekční frakce < 35 %, na základě echokardiografie). Celková mortalita se snížila ze 17,3 % na 11,8 % (relativní snížení 34 %). Bylo pozorováno snížení počtu náhlých úmrtí (3,6 % versus 6,3 %, relativní snížení 44 %) a snížení počtu epizod srdečního selhání vyžadujících hospitalizaci (12 % versus 17,6 %, relativní snížení 36 %). Bylo též zjištěno významné zlepšení funkčního stavu podle klasifikace NYHA. V průběhu zahájení léčby a během titrace bisoprololu byla zaznamenána hospitalizace z důvodu bradykardie (0,53 %), hypotenze (0,23 %) a akutní dekompenzace (4,97 %), jejich četnost však nebyla vyšší než v placebové skupině (0 %, 0,3 % a 6,74 %). Počet fatálních cévních mozkových příhod nebo cévních mozkových příhod s trvalými následky během celkové doby studie byl 20 ve skupině léčených bisoprololem a 15 ve skupině s placebem.

Studie CIBIS III sledovala 1 010 pacientů ve věku  $\geq 65$  let s lehkým až středně těžkým chronickým srdečním selháním (NYHA třídy II nebo III) a s ejekční frakcí levé komory srdeční  $\leq 35$  %, kteří dosud nebyli léčeni inhibitory ACE inhibitory, betablokátory nebo blokátory receptoru pro angiotensin. Pacienti byli léčeni kombinací bisoprololu a enalaprilu po dobu 6–24 měsíců po předchozí úvodní šestiměsíční léčbě bisoprololem nebo enalapilem.

Byla zaznamenána tendence k vyšší četnosti zhoršení chronického srdečního selhání při použití bisoprololu během iniciační šestiměsíční léčby. V analýze dle protokolu (per protocol) nebyly prokázány horší výsledky (noninferiorita), pokud byl bisoprolol použit jako první, oproti výsledkům, kdy byl jako první použit enalapril, obě strategie zahájení léčby chronického srdečního selhání ukázaly podobné procento primárního kombinovaného cílového parametru úmrtí a hospitalizace na konci studie (32,4 % ve skupině léčené nejprve bisoprololem versus 33,1 % ve skupině prvotně léčené enalapilem, populace dle protokolu). Studie ukázala, že bisoprolol je možno používat i u starších pacientů s lehkým až středně těžkým chronickým srdečním selháním.

#### **Perindopril**

### *Hypertenze*

Perindopril je účinný při všech stupních hypertenze: lehká, středně těžká, těžká; bylo pozorováno snížení systolického i diastolického krevního tlaku vleže na zádech i ve stoje.

Perindopril snižuje periferní vaskulární rezistenci, čímž způsobuje snížení krevního tlaku. Následkem toho vzrůstá periferní krevní průtok bez ovlivnění srdeční tepové frekvence.

Renální krevní průtok zpravidla stoupá, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GFR) zůstává obvykle nezměněná.

Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4–6 hodin po podání jedné dávky a přetrvává nejméně 24 hodin: účinek v čase minimální účinnosti představuje přibližně 87–100 % účinku v čase maximální účinnosti.

Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U pacientů, kteří odpovídají na léčbu, je normalizace krevního tlaku dosaženo během jednoho měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfyaxe.

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

U člověka byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu velkých arterií a snižuje poměr media/lumen malých arterií.

V případě potřeby přidání thiazidového diuretika dochází k synergistickému aditivnímu účinku. Kombinace inhibitoru ACE a thiazidového diuretika také snižuje riziko hypokalemie vyvolané diuretickou léčbou.

#### *Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční*

Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie v délce trvání 4 roky.

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12 218) pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindopril-erbuminu (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) (n=6 110) nebo placebem (n = 6 108). Populace pacientů zařazených do studie měla prokázanou ischemickou chorobu srdeční bez výskytu klinických příznaků srdečního selhání. Celkově 90 % pacientů mělo předchozí infarkt myokardu a/nebo předchozí koronární revaskularizaci. Většina pacientů dostávala studijní léčbu navíc ke standardní terapii včetně antiagregancií, hypolipidemik a betablokátorů.

Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cíl zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindopril-erbuminem v dávce 8 mg (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) jednou denně vedla k signifikantnímu absolutnímu snížení v primárním cílovém parametru o 1,9 % (snížení relativního rizika o 20 %, 95% CI [9,4; 28,6] - p< 0,001). U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo pozorováno absolutní snížení o 2,2 %, což odpovídá RRR o 22,4 % (95% CI [12,0; 31,6] - p< 0,001) u primárního cílového parametru v porovnání s placebem.

V následné analýze podskupiny pacientů léčených betablokátorů ze studie EUROPA ukázalo přidání perindoprilu k betablokátorům (n = 3 789) signifikantní absolutní snížení o 2,2 % (snížení relativního rizika o 24 %, 95% CI [9,5; 36,4]) ve složeném cílovém parametru kardiovaskulární mortalita, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástava s úspěšnou resuscitací v porovnání s betablokátorů bez perindoprilu (n = 3 745).

#### *Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) - data z klinických studií*

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu ke standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

#### Pediatrická populace

Nejsou k dispozici údaje o použití přípravku Bisoprolol/Perindopril arginine Krka u dětí.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Bisoprolol/Perindopril arginine Krka u všech podskupin pediatrické populace v léčbě hypertenze, ischemické choroby srdeční a chronického srdečního selhání (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost a rozsah absorpce bisoprololu a perindoprilu z přípravku Bisoprolol/Perindopril arginine Krka se významně neliší od rychlosti a rozsahu absorpce bisoprololu a perindoprilu užívaných samostatně v monoterapii.

### Bisoprolol

#### *Absorpce*

Bisoprolol se téměř úplně (> 90 %) absorbuje z gastrointestinálního traktu a vzhledem k malému metabolismu prvního průchodu v játrech (asi 10 %) má po perorálním podání absolutní biologickou dostupnost přibližně 90 %.

#### *Distribuce*

Distribuční objem je 3,5 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 30 %.

#### *Biotransformace a eliminace*

Bisoprolol se vylučuje z organismu dvěma cestami. 50 % se metabolizuje játry na inaktivní metabolity, které se potom vylučují ledvinami. Zbývajících 50 % se vylučuje ledvinami v nezměněné formě. Celková clearance léku je asi 15 l/hod. Plazmatický poločas 10–12 hodin poskytuje 24hodinový účinek po dávkování jednou denně.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

Bisoprolol má lineární, na věku nezávislou kinetiku.

Jelikož eliminace probíhá ve stejném rozsahu v ledvinách a játrech, není nutná úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin. Farmakokinetika u pacientů s chronickým srdečním selháním a poruchou funkce jater nebo ledvin nebyla studována. U pacientů s chronickým srdečním selháním (NYHA třída III) jsou plazmatické hladiny bisoprololu vyšší a poločas je prodloužen v porovnání se zdravými dobrovolníky. Maximální plazmatická koncentrace v rovnovážném stavu je  $64 \pm 21$  ng/ml při denní dávce 10 mg a poločas je  $17 \pm 5$  hodin.

### Perindopril

#### *Absorpce*

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximálních koncentrací je dosaženo během 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina.

#### *Distribuce*

Distribuční objem volného perindoprilátu je přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na plazmatické proteiny je 20 %, hlavně na ACE, ale je závislá na koncentraci.

#### *Biotransformace*

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny.

Požítí potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto má být perindopril-arginin užíván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

#### *Eliminace*

Perindoprilát je eliminován močí a terminální poločas nenavázané frakce je přibližně 17 hodin, vyústující po 4 dnech v rovnovážný stav.

#### *Linearita*

Byl prokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a jeho expozicí v plazmě.

### *Zvláštní skupiny pacientů*

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním. Úprava dávkování při renální insuficienci je žádoucí v závislosti na stupni poruchy funkce (clearance kreatininu).

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: hepatální clearance původní molekuly je o polovinu snížena. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### **Bisoprolol**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity neměl bisoprolol žádný vliv na fertilitu nebo reprodukci.

Podobně jako ostatní beta-blokátory způsobuje bisoprolol maternální (snížení příjmu potravy a snížení tělesné hmotnosti) a embryonální/fetální toxicitu (zvýšený výskyt resorpcí, snížená porodní hmotnost mláďat, zpomalený fyzický vývoj) při vysokých dávkách, není však teratogenní.

### **Perindopril**

Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

Ve studiích *in vitro* a *in vivo* nebyla pozorována mutagenita.

Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity.

U inhibitorů ACE jako skupiny se však ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality. Fertilita nebyla narušena u samců ani samic potkanů.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

### Posouzení rizika pro životní prostředí

Přípravek Bisoprolol/Perindopril arginine Krka obsahuje známé léčivé látky bisoprolol a perindopril. Přípravek Bisoprolol/Perindopril arginine Krka bude předepisován jako přímá náhrada jednotlivých dávek bisoprololu a perindoprilu, takže nedojde ke zvýšení enviromentální expozice.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety – intragranulární

Hexahydrát chloridu vápenatého

Uhličitan sodný

Mikrokrystalická celulóza

#### Jádro tablety – extragranulární

Monohydrát laktosy

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl kroscarmelosy

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Potahovací směs (polydextrosa, uhličitan vápenatý, hypromelosa, mastek, triacylglyceroly)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (OPA/Al/PE + vysoušedlo-Al/PE fólie): 10, 30, 50, 60, 90 a 100 tablet, v krabičce.

Blistr (OPA/Al/PE + vysoušedlo-Al/PE fólie), kalendářní balení: 7, 28, 56 a 98 tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Reg. č.: 58/447/24-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 1. 2026

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 5. 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.gov.cz](http://www.sukl.gov.cz)).