

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Prestilol®, 5 mg/5 mg, film tablete  
INN: perindopril/bisoprolol


### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5 mg perindopril-arginina (što odgovara 3,39 mg perindoprila) i 5 mg bisoprolol-fumarata (što odgovara 4,24 mg bisoprolola).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ružičastobež, duguljaste film tablete sa podeonom linijom, sa utisnutom oznakom "5/5" na jednoj strani i  na drugoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Prestilol je indikovano kao supstituciona terapija za lečenje hipertenzije i/ili stabilne koronarne arterijske bolesti (kod pacijenata sa istorijom infarkta miokarda i/ili revaskularizacijom) i/ili stabilne hronične srčane insuficijencije sa smanjenom sistolnom funkcijom leve komore, kod odraslih pacijenata čija je bolest dobro kontrolisana istovremenom terapijom perindoprilom i bisoprololom u istim dozama.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Uobičajena doza je jedna tableta jednom dnevno.

Pre početka terapije lekom Prestilol, potrebno je da stanje pacijenata bude stabilizovano odgovarajućim dozama perindoprila i bisoprolola tokom najmanje 4 nedelje. Fiksna kombinacija nije pogodna za inicijalnu terapiju.

Za pacijente kod kojih se stabilizacija vrši sa dozama perindoprila od 2,5 mg i bisoprolola od 2,5 mg: jedna polovina tablete od 5 mg/5 mg, jednom dnevno.

Ako se zahteva promena doziranja, titraciju treba sprovesti sa pojedinačnim komponentama.

##### Posebne populacije

*Oštećenje funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2)*

Preporučena doza leka Prestilol 5 mg/5 mg kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega treba da se zasniva na klirensu kreatinina, kao što je prikazano u Tabeli 1:

Tabela 1: prilagođavanje doze kod oštećenja funkcije bubrega

Klirens kreatinina (mL/min)	Preporučena dnevna doza
$Cl_{CR} \geq 60$	Jedna tableta leka Prestilol 5 mg/5 mg.
$30 < Cl_{CR} < 60$	Jedna polovina tablete leka Prestilol 5 mg/5 mg.
$Cl_{CR} < 30$	Fiksna kombinacija nije pogodna. Preporučuje se individualna titracija doze sa pojedinačnim komponentama.

*Oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2)*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

*Starije osobe*

Primena leka Prestilol treba da bude u skladu sa bubrežnom funkcijom.

*Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost primene leka Prestilol nije utvrđena kod dece i adolescenata. Nema dostupnih podataka. Stoga se ne preporučuje primena ovog leka kod dece i adolescenata.

Način primene

Tableta leka Prestilol treba da se uzima kao pojedinačna doza jednom dnevno, ujutru pre jela.

#### 4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, ili na bilo koji drugi inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE)
- Akutna srčana insuficijencija ili tokom epizoda dekompenzovane srčane insuficijencije koja zahteva intravensku inotropnu terapiju
- Kardiogeni šok
- AV blok drugog ili trećeg stepena (bez pejsmejкера)
- Sindrom bolesnog sinusnog čvora
- Sinoatrijalni blok
- Simptomatska bradikardija
- Simptomatska hipotenzija
- Teška bronhijalna astma ili teška hronična opstruktivna bolest pluća
- Teški oblici periferne arterijske okluzivne bolesti ili teški oblici *Raynaud*-ovog sindroma
- Nelečeni feohromocitom (videti odeljak 4.4)
- Metabolička acidoza
- Ranije pojave angioedema povezane sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima
- Nasledni ili idiopatski angioedem
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6)
- Istovremena upotreba leka Prestilol sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili bubrežnom insuficijencijom ( $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.1),
- Ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5);

- Značajna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza arterije jedinog funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

*Sva upozorenja i mere opreza pri upotrebi koja su povezana sa primenom pojedinačnih supstanci leka primenjuju se i na lek Prestilol.*

##### Hipotenzija:

ACE inhibitori mogu da izazovu pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija se retko viđa kod nekomplikovanih hipertenzivnih pacijenata i češće nastaje kod pacijenata sa poremećajem volumena izazvanim npr. terapijom diureticima, dijetom sa restrikcijom unosa soli, dijalizom, dijarejom ili povraćanjem, ili pacijenata sa teškom renin-zavisnom hipertenzijom (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, sa ili bez pridružene bubrežne insuficijencije, može doći do pojave simptomatske hipotenzije. To se češće dešava kod težih stadijuma srčane insuficijencije, kao posledica upotrebe velikih doza diuretika Henleove petlje, hiponatremije ili oštećenja funkcije bubrega. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije treba pažljivo nadgledati započinjanje terapije i prilagođavanje doze. Slična je situacija i kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnim bolestima, kod kojih preterani pad krvnog pritiska može da dovede do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

Ukoliko se hipotenzija javi, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj sa podignutim nogama, i ukoliko je neophodno, dati mu intravensku infuziju rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%). Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za dalju terapiju, koja obično može, bez teškoća, da se nastavi nakon povišenja krvnog pritiska posle povećanja volumena.

Kod nekih pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, perindopril može da dovede do dodatnog smanjenja sistemskog krvnog pritiska. Ovo dejstvo je očekivano i obično nije razlog za ukidanje terapije. Ukoliko hipotenzija postane simptomatska, može da bude neophodno da se smanji doza ili postepeno prekine lečenje, korišćenjem pojedinačnih supstanci.

##### Preosetljivost/angioedem:

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa su retko prijavljivani kod pacijenata koji su lečeni ACE inhibitorima, uključujući i perindopril (videti odeljak 4.8). Ovo može da se desi u bilo koje vreme u toku terapije. U takvim slučajevima, upotrebu leka Prestilol treba odmah obustaviti. Terapija beta-blokatorom mora da se nastavi. Treba uspostaviti odgovarajuće praćenje i pacijenta pratiti sve dok se simptomi u potpunosti ne povuku. U slučajevima gde je oticanje bilo ograničeno na lice i usne, obično je nestajalo bez terapije, iako su antihistaminici bili korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može da ima smrtni ishod. Kada edem zahvata jezik, glotis ili larinks, verovatno će da izazove opstrukciju disajnih puteva, i treba odmah primeniti hitnu terapiju. Ova terapija može da uključuje primenu adrenalina i/ili obezbeđivanje prohodnosti disajnih puteva. Pacijent treba da bude pod pažljivim nadzorom lekara, sve dok se simptomi u potpunosti ne povuku.

Pacijenti sa angioedemom nevezanim za terapiju ACE inhibitorima u istoriji bolesti, mogu da budu pod povećanim rizikom od pojave angioedema u toku terapije nekim ACE inhibitorom (videti odeljak 4.3).

Retko je prijavljivani intestinalni angioedem kod pacijenata koji su lečeni ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata se javio bol u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima nije bilo prethodnog angioedema lica, a nivoi C-1 esteraze su bili normalni. Angioedem je utvrđen postupcima koji su uključivali CT snimanje abdomena ili ultrazvuk ili u toku operacije, a simptomi su se povukli nakon prekida terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu kod pacijenata koji prijavljuju bol u abdomenu, a pri tome su na terapiji ACE inhibitorima.

Istovremena primena mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacijenti koji istovremeno uzimaju mTOR inhibitore (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu imati povećan rizik od angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog poremećaja) (videti odeljak 4.5).

#### Insuficijencija jetre:

Terapija ACE inhibitorima je retko povezivana sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom koja prelazi u fulminantnu hepatičku nekrozu i (ponekad) smrt. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije utvrđen. Pacijenti koji su na terapiji ACE inhibitorima, a kod kojih je došlo do pojave žutice ili do izraženog povećanja vrednosti enzima jetre, treba da prekinu terapiju ACE inhibitorima, a njihovo stanje treba odgovarajuće medicinski pratiti (videti odeljak 4.8).

#### Rasa:

ACE inhibitori u većem procentu dovode do nastanka angioedema kod pacijenata crne rase, nego kod drugih rasa.

Kao i ostali ACE inhibitori, perindopril može da bude manje efektivan u snižavanju krvnog pritiska kod crne populacije, u odnosu na ostatak populacije, najverovatnije zbog veće prevalencije stanja niskog nivoa renina kod crne hipertenzivne populacije.

#### Kašalj:

Kašalj je prijavljen pri upotrebi ACE inhibitora. Kašalj je, karakteristično, neproduktivan, perzistentan i prestaje nakon ukidanja terapije. Kašalj usled upotrebe ACE inhibitora treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

#### Hiperkalemija:

Kod nekih pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, može da dođe do povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju bubrežnu insuficijenciju, pogoršanje funkcije bubrega, starost (> 70 godina), dijabetes melitus, prateće događaje, posebno dehidrataciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primenu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplementa kalijuma ili zamena za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, kao i one pacijente koji uzimaju druge lekove koji dovode do povećanja koncentracije kalijuma u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol – poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol). Upotreba suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamena za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, naročito kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, može da dovede do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može da izazove ozbiljne, ponekad smrtonosne aritmije. Ukoliko se smatra da je istovremena primena gorenavedenih lekova neophodna, treba ih pažljivo koristiti, uz često praćenje koncentracija kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

#### Kombinovana primena sa litijumom:

Kombinacija litijuma i perindoprila se, obično, ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

#### Kombinovana primena sa lekovima koji štede kalijum, suplementima kalijuma ili zamenama za kuhinjsku so koje sadrže kalijum:

Kombinacija perindoprila sa lekovima koji štede kalijum, suplementima kalijuma ili zamenama za kuhinjsku so koje sadrže kalijum se, obično, ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena, povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena se, stoga, ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se smatra da je terapija dvostrukom blokadom apsolutno neophodna, takva terapija sme da se sprovodi samo pod nadzorom specijaliste, i uz pažljivo i često praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smeju da se koriste istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

#### Kombinovana primena sa antagonistima kalcijuma, antiaritmicima I klase i centralno delujućim antihipertenzivnim lekovima:

Kombinovana primena bisoprolola sa antagonistima kalcijuma tipa verapamila ili diltiazema sa antiaritmicima I klase i centralno delujućim antihipertenzivnim lekovima se, obično, ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

#### Prekid terapije:

Treba izbegavati naglo prekidanje terapije beta-blokatorima, a naročito kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca, zato što ovakav prekid može da dovede do prolaznog pogoršanja bolesti srca. Doziranje treba postepeno smanjivati korišćenjem pojedinačnih supstanci, a idealno je da se ovo smanjivanje sprovodi tokom perioda od dve nedelje, uz istovremeno započinjanje zamenske terapije, ako je to neophodno.

#### Bradikardija:

Ako, tokom terapije, srčana frekvencija u mirovanju padne ispod 50-55 otkucaja u minutu, a pacijent ima simptome povezane sa bradikardijom, dozu leka Prestilol treba titrirati na manju jačinu, korišćenjem pojedinačnih supstanci sa odgovarajućom dozom bisoprolola.

#### AV blok prvog stepena:

Zbog njihovog negativnog dromotropnog dejstva, beta-blokatore treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa AV blokom prvog stepena.

#### Stenoza aortnog i mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija:

Kao što je to slučaj i sa drugim ACE inhibitorima, perindopril treba da se daje uz oprez pacijentima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom na izlazu iz leve komore, kao što su to stenoza aortnog zaliska ili hipertrofična kardiomiopatija.

#### Prinzmetalova angina:

Beta-blokatori mogu da povećaju broj i trajanje anginoznih napada kod pacijenata sa Prinzmetalovom anginom. Moguća je primena selektivnih blokatora beta-1 adrenergičkih receptora kod blagih slučajeva, ali samo u kombinaciji sa vazodilatatorima.

#### Oštećenje funkcije bubrega:

U slučaju oštećenja funkcije bubrega, dnevna doza leka Prestilol treba da se prilagodi prema klirensu kreatinina (videti odeljak 4.2). Kod ovih pacijenata, redovno praćenje koncentracije kreatinina i kalijuma su deo uobičajene medicinske prakse (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, hipotenzija nastala nakon započinjanja terapije ACE inhibitorima, može da dovede do daljeg pogoršanja bubrežne funkcije. Kod ovih pacijenata je prijavljena akutna bubrežna insuficijencija, obično reverzibilnog karaktera.

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kada je postojao samo jedan bubreg, koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, primećena su povećanja koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, obično reverzibilna posle prekida terapije. Ovo se naročito dešava kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, povećan je rizik od teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije. Kod ovih pacijenata, terapiju treba započeti pod pažljivim nadzorom lekara, malim dozama i uz pažljivo titriranje doze. Pošto terapija sa diureticima u navedenom slučaju povećava rizik, trebalo bi ih isključiti, a bubrežnu funkciju pratiti u prvim nedeljama terapije.

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata sa prethodno neprepoznom renalnom vaskularnom bolešću, može da dođe do povećanja koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, obično blagog i prolaznog karaktera, naročito kada se perindopril daje istovremeno sa diureticima. Ovo se češće dešava kod pacijenata sa prethodno postojećim oštećenjem funkcije bubrega. U ovom slučaju može biti potrebno da se smanji doza i/ili isključi diuretik i/ili perindopril.

#### Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećani rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili sa stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega leče ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3). Terapija diureticima može biti faktor koji dodatno doprinosi ovome. Gubitak funkcije bubrega se može javiti i samo sa manjim promenama u serumskom kreatininu, čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

#### Transplantacija bubrega:

Nema iskustva u upotrebi perindopril-arginina kod pacijenata kod kojih je nedavno urađena transplantacija bubrega.

#### Pacijenti na hemodijalizi:

Kod pacijenata na dijalizi sa visokopropusnim membranama koji su na istovremenoj terapiji ACE inhibitorima, prijavljene su anafilaktoidne reakcije. Kod ovih pacijenata treba razmotriti korišćenje drugog tipa dijalizne membrane ili antihipertenzivnog leka iz neke druge grupe.

#### Anafilaktoidne reakcije u toku afereze lipoproteina niske gustine (LDL):

Pacijenti koji su na terapiji ACE inhibitorima, u toku LDL afereze sa dekstran sulfatom su retko doživljavali životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije se mogu izbeći privremenim ukidanjem terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

#### Anafilaktičke reakcije u toku hiposenzibilizacije:

Anafilaktoidne reakcije su uočene kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima u toku hiposenzibilizacije (npr. na otrov opnokrilaca). Kod ovih pacijenata, reakcije su izbegnute privremenim ukidanjem terapije ACE inhibitorima, ali su se ponovo pojavile nakon slučajnog izlaganja otrovu.

Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol može da poveća i osetljivost na alergene i težinu anafilaktičkih reakcija. Terapija epinefrinom ne postiže uvek očekivani terapijski efekat.

#### Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su prijavljene kod pacijenta na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, kod kojih nema drugih komplikacija, neutropenija se retko javlja. Perindopril treba davati sa izuzetnim oprezom pacijentima koji boluju od

kolagene vaskularne bolesti, pacijentima na terapiji imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom ili kada postoji kombinacija ovih faktora, posebno ukoliko postoji prethodno oštećenje funkcije bubrega. Neki od ovih pacijenata su razvili ozbiljne infekcije, koje, u nekoliko slučajeva, nisu odgovorile na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se perindopril daje ovim pacijentima, periodično bi trebalo pratiti broj leukocita, a pacijentu treba reći da prijavi svaki znak infekcije (npr. bol u grlu, groznicu).

#### Bronhospazam (bronhijalna astma, opstruktivna bolest disajnih puteva):

Kod pacijenata sa bronhijalnom astmom ili sa drugom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, koje mogu da izazovu simptome, propisuje se istovremena primena bronhodilatatora. Povremeno može da dođe do povećanja otpora u disajnim putevima kada se beta-blokatori daju pacijentima sa astmom i, stoga, može da bude potrebno da se poveća doza  $\beta$ -2 agonista.

#### Pacijenti sa dijabetesom:

Preporučuje se oprez kada se Prestilol daje pacijentima sa dijabetes melitusom, a sa velikim fluktuacijama vrednosti glukoze u krvi. Beta-blokatori mogu da maskiraju simptome hipoglikemije.

#### Strogo gladovanje:

Preporučuje se oprez kod pacijenata koji strogo gladuju.

#### Periferna arterijska okluzivna bolest:

Beta-blokatori mogu da dovedu do pogoršanja simptoma, a naročito tokom započinjanja terapije.

#### Anestezija:

Kod pacijenata koji će se podvrgnuti opštoj anesteziji, beta-blokada smanjuje incidencu aritmija i miokardijalnu ishemiju tokom indukcije i intubacije, kao i u postoperativnom periodu. Trenutno se preporučuje da se nastavi sa održavanjem beta-blokade i perioperativno. Anesteziolog mora da bude upoznat sa beta-blokadom zbog mogućnosti za stupanje u interakcije sa drugim lekovima, što može da dovede do pojave bradiaritmija, smanjenja refleksne tahikardije i smanjene refleksne sposobnosti kompenzacije gubitka krvi. Ukoliko se smatra da je neophodno da se prekine terapija beta-blokatorom pre hirurškog zahvata, to treba učiniti postepeno i završiti u vremenu od oko 48 sati pre davanja anestezije.

Kod pacijenata koji će se podvrgnuti nekoj većoj operaciji ili tokom anestezije sa anestheticima koji izazivaju hipotenziju, perindopril može da blokira stvaranje angiotenzina II usled kompenzatornog oslobađanja renina. Terapiju treba prekinuti dan pre hirurškog zahvata. Ako se pojavi hipotenzija i ako se smatra da je nastala usled pomenutog mehanizma, može da se koriguje nadoknadom volumena.

#### Psorijaza:

Pacijenti sa psorijazom ili sa psorijazom u istoriji bolesti, treba da uzimaju beta-blokatore samo posle pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika.

#### Feohromocitom:

Ako se zna, ili sumnja, da pacijent ima feohromocitom, bisoprolol treba uvek davati u kombinaciji sa blokatorom alfa receptora.

#### Tireotoksikoza:

Tokom lečenja bisoprololom mogu biti maskirani simptomi tireotoksikoze.

## Primarni aldosteronizam

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom generalno neće odreagovati na antihipertenzivnu terapiju koja deluje putem inhibicije renin-angiotenzin sistema. Prema tome, upotreba ovog leka nije preporučena.

## Trudnoća:

Osim ako se primena ACE inhibitora ne smatra neophodnom, kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću preporučuje se primena druge grupe antihipertenzivnih lekova čija je bezbednost primene potvrđena u trudnoći. U slučaju potvrde trudnoće, lečenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je to odgovarajuće, započeti terapiju drugim, alternativnim lekovima (videti odeljke 4.3 i 4.6).

## Srčana insuficijencija:

Ne postoji terapijsko iskustvo u lečenju srčane insuficijencije bisoprololom kod pacijenata koji imaju sledeće bolesti i stanja:

- insulin-zavisni dijabetes melitus (tip I),
- teško oštećenje bubrežne funkcije,
- teško oštećenje funkcije jetre,
- restriktivnu kardiomiopatiju,
- kongenitalnu bolest srca,
- hemodinamski značajno organsko oboljenje srčanih zalistaka,
- infarkt miokarda u poslednja 3 meseca.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

U ispitivanju interakcija koje je sprovedeno na zdravim dobrovoljcima nisu zabeležene interakcije između perindopрила i bisoprolola. U donjem tekstu date su samo informacije o poznatim interakcijama drugih lekova sa pojedinačnim aktivnim supstancama.

### *Lekovi koji indukuju hiperkalemiju:*

Neki lekovi ili terapijske grupe lekova, mogu da povećaju učestalost pojave hiperkalemije: aliskiren, kalijumove soli, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, NSAID, heparini, imunosupresivi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim. Kombinacija ovih lekova povećava rizik od hiperkalemije.

### **Istovremena primena koja je kontraindikovana (videti odeljak 4.3)**

#### *Aliskiren:*

Istovremena primena leka Prestilol sa aliskirenom je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetesom ili sa oštećenjem funkcije bubrega, zbog povećanog rizika od hiperkalemije, pogoršanja bubrežne funkcije i povećanja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

#### *Ekstrakorporalne terapije:*

Ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama poput dijalize ili hemofiltracije sa određenim membranama visokog fluksa (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustine dekstran sulfatom usled povećanog rizika od ozbiljne anafilaktoidne reakcije (videti odeljak 4.3). Ukoliko je takva terapija neophodna, trebalo bi razmotriti upotrebu drugačijih tipova dijaliznih membrana ili drugih klasa antihipertenzivnih lekova.

### **Istovremena primena koja se ne preporučuje**

#### **U vezi sa perindoprilom**



#### *Aliskiren:*

Rizik od hiperkalemije, pogoršanja bubrežne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta je povećan, i to ne samo kod dijabetičara ili pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, već i kod ostalih pacijenata.

#### *Istovremena primena ACE inhibitora i blokatora angiotenzin receptora:*

U podacima iz kliničkih ispitivanja pokazano je da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron-sistema (RAAS), usled kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena, povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja poput hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju), u poređenju sa monoterapijom lekom koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

U literaturi je prijavljeno da je, kod pacijenata sa utvrđenom aterosklerozom, srčanom insuficijencijom ili dijabetesom sa oštećenjem ciljnih organa, istovremena terapija ACE inhibitorom i blokatorom angiotenzin receptora povezana sa većom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanjem bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa monoterapijom lekom koji deluje na renin-angiotenzin-aldosteron-sistem. Dvostruka blokada (npr. kombinovanom primenom ACE inhibitora i antagoniste angiotenzin II receptora) treba da bude ograničena samo na pojedinačne slučajeve, uz redovno praćenje bubrežne funkcije, koncentracija kalijuma i krvnog pritiska.

#### *Estramustin:*

Rizik od povećanja neželjenih dejstava kao što je angioneurotski edem (angioedem).

#### *Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol):*

Pacijenti koji istovremeno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povišeni rizik od hiperkalijemije (videti odeljak 4.4).

#### *Racekadotril:*

Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) mogu izazvati angioedem. Ovaj rizik može biti povećan u slučaju konkomitantne upotrebe sa racekadotrilom (lekom korišćenim kod akutne dijareje).

#### *mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):*

Pacijenti na konkomitantnoj terapiji sa mTOR inhibitorima mogu imati povećan rizik od razvoja angioedema.

#### *Diuretici koji štede kalijum (npr. triamteren, amilorid i dr), kalijum (soli):*

Hiperkalemija (potencijalno smrtonosna), naročito u kombinaciji sa oštećenjem funkcije bubrega (aditivna hiperkalemijska dejstva).

Kombinacija perindoprila sa gorepomenutim lekovima se ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Ako je, i pored toga, istovremena primena ovih lekova indikovana, onda je treba sprovoditi uz oprez i uz učestalo praćenje koncentracija kalijuma u serumu. Za upotrebu spironolaktona u srčanoj insuficijenciji, pogledati tekst u nastavku.

#### *Litijum:*

Prijavljeno je reverzibilno povećanje koncentracija u serumu i toksičnosti litijuma tokom istovremene upotrebe litijuma sa ACE inhibitorima. Ne preporučuje se istovremena upotreba perindoprila sa litijumom,

ali, ako se ispostavi da je ova kombinacija neophodna, treba pažljivo pratiti koncentracije litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

### **U vezi sa bisoprololom**

*Centralno delujući antihipertenzivni lekovi kao što su klonidin i drugi (npr. metildopa, moksonidin, rilmenidin):*

Istovremena primena sa centralno delujućim antihipertenzivima može da dovede do pogoršanja srčane insuficijencije usled smanjenja centralnog simpatičkog tonusa (smanjenje srčane frekvencije i minutnog volumena srca, vazodilatacija). Nagli prekid terapije, posebno pre titriranja beta-blokatora na manje doze, može da poveća rizik od pojave povratne (engl. *rebound*) hipertenzije.

*Antiaritmici grupe I (npr. hinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon):*

Moguće pojačanje dejstva na AV vreme sprovođenja i povećano negativno inotropno dejstvo.

*Antagonisti kalcijumovih kanala tipa verapamila i, u manjoj meri, tipa diltiazema:*

Negativni uticaj na kontraktilnost i atrioventrikularno sprovođenje. Intravensko davanje verapamila može da dovede do izrazite hipotenzije i atrio-ventrikularnog bloka kod pacijenata na terapiji beta-blokatorima.

### **Istovremena primena koja zahteva posebnu pažnju**

#### **U vezi sa perindoprilom i bisoprololom**

*Antidijabetici (insuluni, oralni hipoglikemici):*

Epidemiološke studije su pokazale da istovremena upotreba ACE inhibitora i antidijabetika (insulini, oralni hipoglikemici) može da dovede do pojačanja hipoglikemijskog dejstva, sa rizikom od pojave hipoglikemije. Čini se da je ta pojava verovatnija u toku prvih nedelja kombinovane terapije, kao i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Istovremena primena bisoprolola sa insulinom i oralnim antidijabeticima može da pojača hipoglikemijsko dejstvo. Blokada beta-adrenergičkih receptora može da maskira simptome hipoglikemije.

*Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) (uključujući acetilsalicilnu kiselinu u dozi  $\geq 3$  g/dan):*

Upotreba leka Prestilol istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (tj. acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornom režimu doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) može da dovede do smanjenja antihipertenzivnog dejstva perindoprila i bisoprolola.

Pored toga, istovremena upotreba ACE inhibitora i NSAIL može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju i povećanje koncentracija kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata sa već oštećenom bubrežnom funkcijom. Kombinaciju treba pažljivo davati, naročito starijim osobama. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani i trebalo bi pratiti njihovu bubrežnu funkciju nakon započinjanja istovremene terapije, kao i periodično tokom terapije.

*Antihipertenzivi i vazodilatatori:*

Istovremena primena sa antihipertenzivima, vazodilatatorima (kao što su nitroglicerini, ostali nitrati ili drugi vazodilatatori) ili sa drugim lekovima koji imaju potencijal da snižavaju krvni pritisak (npr. triciklični antidepresivi, barbiturati, fenotiazini), može da poveća rizik od hipotenzivnog dejstva perindoprila i bisoprolola.

*Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetici:*

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa određenim anestheticima, tricikličnim antidepressivima i antipsihoticima može da izazove dodatno sniženje krvnog pritiska.

Istovremena primena bisoprolola sa anestheticima može da dovede do smanjenja refleksne tahikardije i povećanja rizika od nastanka hipotenzije.

#### *Simpatomimetici:*

Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija sa bisoprololom može da smanji dejstva oba leka.

Simpatomimetici koji aktiviraju i beta i alfa adrenergičke receptore (npr. norepinefrin, epinefrin): kombinacija sa bisoprololom može da odmaskira vazokonstriktorna dejstva ovih lekova posredovana alfa-adrenergičkim receptorom, što dovodi do povišenja krvnog pritiska i pogoršanja intermitentne klaudikacije. Smatra se da su ove reakcije verovatnije kod neselektivnih beta-blokatora.

Simpatomimetici mogu da smanje antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

### **U vezi sa perindoprilom**

#### *Baklofen:*

Povećano antihipertenzivno dejstvo. Pratiti krvni pritisak i prilagoditi dozu antihipertenziva, ako je potrebno.

#### *Diuretici koji ne štede kalijum:*

Pacijenti koji primaju diuretike, naročito oni čija je zapremina cirkulišuće tečnosti i/ili soli smanjena, mogu da dožive izrazito smanjenje krvnog pritiska nakon početka lečenja ACE inhibitorom. Mogućnost hipotenzivnog dejstva može da se smanji prekidom davanja diuretika, povećanjem unosa tečnosti ili soli pre započinjanja terapije malim dozama perindoprila, koje se, zatim, progresivno povećavaju.

Kod arterijske hipertenzije, kada je prethodna terapija diureticima uzrokovala smanjenje koncentracije soli/volumena, ili mora da se prekine davanje diuretika pre uvođenja ACE inhibitora, u kom slučaju se diuretik koji ne štedi kalijum može kasnije ponovo uvesti ili se ACE inhibitor mora uvesti u maloj dozi koja se, zatim, postepeno povećava.

Kod kongestivne srčane insuficijencije lečene diureticima, terapija ACE inhibitorom treba da se započne u veoma maloj dozi i, ako je to moguće, nakon smanjenja doze diuretika koji ne štedi kalijum.

U svim slučajevima, bubrežna funkcija (klirens kreatinina) mora da se prati tokom prvih nekoliko nedelja terapije ACE inhibitorom.

#### *Diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton):*

U slučaju terapije eplerenonom ili spironolaktonom u dozama od 12,5 mg do 50 mg na dan, a sa malim dozama ACE inhibitora:

U terapiji srčane insuficijencije klase II-IV (NYHA), sa ejakcionom frakcijom < 40%, prethodno lečenom ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, postoji rizik od potencijalno smrtonosne hiperkalemije, a naročito ako se ne primene preporuke za propisivanje ovih lekova u kombinaciji.

Pre započinjanja terapije ovom kombinacijom, treba proveriti da kod pacijenta nisu prisutne ni hiperkalemija, ni oštećenje funkcije bubrega.

Preporučuje se pažljivo praćenje kalemije i kreatinemije jednom nedeljno tokom prvog meseca terapije, a zatim jednom mesečno.

### **U vezi sa bisoprololom**

*Antagonisti kalcijumskih kanala tipa dihidropiridina, kao što su to felodipin i amlodipin:*

Istovremena primena može da poveća rizik od nastanka hipotenzije, a povećanje rizika od daljeg oštećenja ventrikularne funkcije pumpanja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom ne može da se isključi.

*Antiarritmici klase III (npr. amiodaron):*

Moguće pojačano dejstvo na atrioventrikularno vreme sprovođenja.

*Parasimpatomimetici:*

Istovremena primena može da produži atrioventrikularno vreme sprovođenja i poveća rizik od bradikardije.

*Beta-blokatori za lokalnu primenu (npr. u kapima za oči kod terapije glaukoma):*

Istovremena primena može da pojača sistemska dejstva bisoprolola.

*Glikozidi digitalisa:*

Smanjena srčana frekvencija, produženje atrioventrikularnog vremena sprovođenja.

### **Kombinovana primena koja zahteva razmatranje**

### **U vezi sa perindoprilom**

*Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):*

Postoji povećan rizik od pojave angioedema usled smanjenja aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) koju uzrokuju gliptini kod pacijenata na istovremenoj terapiji sa ACE inhibitorima.

*Soli zlata:*

Kod pacijenata koji su na terapiji sa solima zlata koji se primenjuju putem injekcije (natrijum-aurotiomalat) i istovremenoj terapiji ACE inhibitorom, uključujući i perindopril, retko su prijavljivane nitroidne reakcije (simptomi obuhvataju crvenilo lica praćeno osećajem vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju).

### **U vezi sa bisoprololom**

*Meflohin:*

Povećan rizik od bradikardije.

*Inhibitori monoaminoooksidaze (izuzev MAO-B inhibitora):*

Povećano hipotenzivno dejstvo beta-blokatora, ali i rizik od hipertenzivne krize.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### **Trudnoća**

Na osnovu postojećih podataka za pojedinačne komponente, primena leka Prestilol se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće, a kontraindikovana je tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

### ***Perindopril***

Epidemiološki podaci o riziku od teratogenih dejstava pri izlaganju ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu dali konkretan zaključak, međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Ako se kontinuirana terapija ACE inhibitorima ne smatra esencijalnom, pacijentkinjama koje planiraju trudnoću bi trebalo promeniti antihipertenzivnu terapiju i uvesti lek sa utvrđenim bezbednosnim profilom tokom trudnoće. Kada se trudnoća potvrdi, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti i, po potrebi, preći na alternativne lekove.

Izloženost ACE inhibitorima u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće kod ljudi dovodi do nastanka fetotoksičnosti (smanjenje bubrežne funkcije, oligohidramnion, usporena osifikacija kostiju lobanje) i neonatalne toksičnosti (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3). Ukoliko se izloženost ACE inhibitoru desila od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se da se ultrazvučno prati funkcija bubrega i razvoj lobanje. Odojčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave hipotenzije (takođe videti odeljke 4.3 i 4.4).

### ***Bisoprolol***

Bisoprolol ispoljava farmakološka dejstva koja mogu da imaju štetna dejstva na trudnoću i/ili fetus/novorodenče (smanjuju prokrvljenost placente koja se dovodi u vezu sa zaostajanjem u razvoju ploda, intrauterinom smrću, abortusom ili prevremenim porođajem i neželjena dejstva (npr. hipoglikemija i bradikardija) mogu da se dogode i kod fetusa i kod novorođenčeta). Ukoliko je terapija beta-blokatorima neophodna, poželjna je primena selektivnih  $\beta_1$  adrenergičkih blokatora.

Bisoprolol se ne preporučuje tokom trudnoće, osim ukoliko to nije neophodno. Ukoliko se terapija bisoprololom smatra neophodnom, treba pratiti uteroplacentalni protok krvi i razvoj fetusa. U slučaju štetnog dejstva na trudnoću ili na fetus, treba razmotriti alternativnu terapiju. Novorođenče se mora pažljivo pratiti.

Simptomi hipoglikemije i bradikardije se mogu očekivati u prva 3 dana.

### **Dojenje**

Primena leka Prestilol se ne preporučuje tokom dojenja.

Nije poznato da li se bisoprolol izlučuje u majčino mleko. Zato se dojenje ne preporučuje tokom primene bisoprolola.

S obzirom da nema raspoloživih informacija o upotrebi perindopрила tokom dojenja, upotreba u toku dojenja se ne preporučuje i trebalo bi preći na drugu terapiju sa utvrđenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, naročito prilikom dojenja novorođenčadi ili prevremeno rođene dece.

### **Plodnost**

Nema kliničkih podataka o uticaju na plodnost tokom terapije lekom Prestilol.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Prestilol nema direktan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ali kod nekih pacijenata mogu da se jave poteškoće zbog sniženja krvnog pritiska, i to naročito na početku terapije ili nakon promene leka, kao i kada se lek uzima zajedno sa alkoholom.

Kao rezultat, može biti smanjena sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila:

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima i uočene sa perindoprilom uključuju glavobolju, vrtoglavicu, vertigo, paresteziju, poremećaj vida, tinitus, hipotenziju, kašalj, dispneu, mučninu, povraćanje, abdominalni bol, dijareju, konstipaciju, disgeuziju, dispepsiju, osip, pruritus, grčeve u mišićima i asteniju.

Najčešće neželjene reakcije bisoprolola uključuju glavobolju, vrtoglavicu, pogoršanje srčane insuficijencije, hipotenziju, hladnoću u ekstremitetima, mučninu, povraćanje, abdominalni bol, dijareju, konstipaciju, asteniju i zamor.

##### Tabelarni pregled neželjenih reakcija:

Sledeća neželjena dejstva su primećena u kliničkim ispitivanjima i/ili u periodu nakon stavljanja leka u promet, tokom pojedinačne terapije perindoprilom ili bisoprololom, a rangirana su na osnovu MedDRA klasifikacije prema klasama sistema organa i učestalosti, korišćenjem sledećih izraza:

veoma česta ( $\geq 1/10$ ); česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremena ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retka ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retka ( $< 1/10000$ ); nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA Klasa sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost	
		Perindopril	Bisoprolol
<b>Infekcije i infestacije</b>	Rinitis	Veoma retka	Retka
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Eozinofilija	Povremena*	-
	Agranulocitoza (videti odeljak 4.4)	Veoma retka	-
	Pancitopenija	Veoma retka	-
	Leukopenija	Veoma retka	-
	Neutropenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retka	-
	Trombocitopenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retka	-
<b>Endokrini poremećaji</b>	Hemolitička anemija kod pacijenata sa kongenitalnom deficijencijom G-6PDH	Veoma retka	-
	Sindrom nedovoljne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)	Veoma retka*	-
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	Povremena*	-
	Hiperkalemija, reverzibilna po prekidu terapije	Povremena*	-
	Hiponatremija	Povremena*	-
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Promena raspoloženja	Povremena	-
	Poremećaj spavanja	Povremena	Povremena
	Depresija	-	Povremena
	Noćne more, halucinacije	-	Retka
	Konfuzija	Veoma retka	-
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Glavobolja**	Česta	Česta
	Vrtoglavica**	Česta	Česta
	Vertigo	Česta	-
	Disgeuzija	Česta	-
	Parestezija	Česta	-
	Somnolencija	Povremena*	-
	Sinkopa	Povremena*	Retka
<b>Poremećaji oka</b>	Poremećaj vida	Česta	-
	Smanjeno stvaranje suza (uzeti u obzir ako pacijent nosi kontaktna sočiva)	-	Retka
	Konjunktivitis	-	Veoma retka

<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Tinitus	Česta	-
	Poremećaj sluha	-	Retka
<b>Kardiološki poremećaji</b>	Palpitacije	Povremena*	-
	Tahikardija	Povremena*	-
	Bradikardija	-	Veoma česta
	Pogoršanje srčane insuficijencije	-	Česta
	Poremećaj AV provodljivosti	-	Povremena
	Aritmija	Veoma retka	-
	Angina pectoris	Veoma retka	-
	Infarkt miokarda, moguće kao posledica preterane hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retka	-
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Hipotenzija i dejstva povezana sa hipotenzijom	Česta	Česta
	Osećaj hladnoće ili utrnulosti u ekstremitetima	-	Česta
	Ortostatska hipotenzija	-	Povremena
	Vaskulitis	Povremena*	-
	Moždani udar, moguće kao posledica preterane hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retka	-
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	Kašalj	Česta	-
	Dispnea	Česta	-
	Bronhospazam	Povremena	Povremena
	Eozinofilna pneumonija	Veoma retka	-
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Abdominalni bol	Česta	Česta
	Konstipacija	Česta	Česta
	Dijareja	Česta	Česta
	Mučnina	Česta	Česta
	Povraćanje	Česta	Česta
	Dispepsija	Česta	-
	Suva usta	Povremena	-
	Pankreatitis	Veoma retka	-
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Hepatitis, citolitički ili holestatski (videti odeljak 4.4)	Veoma retka	Retka
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Osip	Česta	-
	Pruritus	Česta	-
	Angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4)	Povremena	-
	Urtikarija	Povremena	-
	Fotosenzitivne reakcije	Povremena*	-
	Pemfigoid	Povremena*	-
	Hiperhidroza	Povremena	-
	Reakcije preosetljivosti (svrab, crvenilo lica, osip)	-	Retka
	Pogoršanje psorijaze	-	Retka*
	Multiformni eritem	Veoma retka	-
	Alopecija	-	Veoma retka
	Beta-blokatori mogu da izazovu ili pogoršaju psorijazu ili da dovedu do osipa nalik psorijazi	-	Veoma retka
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Grčevi u mišićima	Česta	Povremena
	Slabost u mišićima	-	Povremena
	Artralgija	Povremena*	-
	Mijalgija	Povremena*	-

<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	Bubrežna insuficijencija	Povremena	-
	Akutna bubrežna insuficijencija	Veoma retka	-
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	Eretilna disfunkcija	Povremena	-
	Poremećaji potencije	-	Retka
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Astenija	Česta	Česta
	Zamor	-	Česta
	Bol u grudima	Povremena*	-
	Osećaj slabosti	Povremena*	-
	Periferni edem	Povremena*	-
	Pireksija	Povremena*	-
<b>Ispitivanja</b>	Povećane vrednosti uree u krvi	Povremena*	-
	Povećane vrednosti kreatinina u krvi	Povremena*	-
	Povećane vrednosti enzima jetre	Retka	Retka
	Povećane vrednosti bilirubina u krvi	Retka	-
	Povećane vrednosti triglicerida	-	Retka
	Smanjene vrednosti hemoglobina i hematokrita (videti odeljak 4.4)	Veoma retka	-
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	Padovi	Povremena*	-

\*Učestalost je izračunata na osnovu kliničkih ispitivanja za neželjene događaje otkrivene spontanim prijavljivanjem.

\*\*Ovi simptomi se obično pojavljuju na početku lečenja. Uglavnom su blagi i obično nestaju za 1-2 nedelje.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Nema podataka o predoziranju lekom Prestilol kod ljudi.

#### ***Perindopril***

##### Simptomi:

Ograničen je broj dostupnih podataka o predoziranju kod ljudi. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu da uključuju hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaj ravnoteže elektrolita, insuficijenciju bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj.

##### Terapija:



Preporučena terapija predoziranja je intravenska infuzija rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%). Ukoliko se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u položaj predviđen za stanje šoka. Ako je moguće, takođe treba razmotriti davanje infuzije angiotenzina II i/ili intravenski kateholamina. Perindopril može da se ukloni iz cirkulacije hemodijalizom (videti odeljak 4.4). Kod bradikardije rezistentne na terapiju, indikovano je uvođenje pejsmejкера. Neprekidno treba pratiti vitalne znake, koncentracije elektrolita u serumu i koncentracije kreatinina.

## ***Bisoprolol***

### Simptomi:

Uopšteno, najčešći znaci koji se mogu očekivati pri predoziranju beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna srčana insuficijencija i hipoglikemija. Do danas je prijavljeno nekoliko slučajeva predoziranja (maksimalna doza: 2000 mg) bisoprololom kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili koronarnom srčanom bolešću koji su imali bradikardiju i/ili hipotenziju; svi pacijenti su se oporavili. Osetljivost na velike pojedinačne doze bisoprolola individualno izuzetno varira, a pacijenti sa srčanom insuficijencijom su, verovatno, veoma osetljivi.

### Terapija:

Ukoliko dođe do predoziranja, terapiju bisoprololom treba obustaviti i započeti potpurnu i simptomatsku terapiju. Ograničeni podaci ukazuju da se bisoprolol teško dijalizira. Na osnovu očekivanih farmakoloških dejstava i preporuka za druge beta-blokatore, treba razmotriti sledeće opšte mere, ukoliko je to klinički opravdano.

*Bradikardija:* Intravenski primeniti atropin. Ukoliko je odgovor neodgovarajući, može, uz oprez, da se primeni izoprenalin ili neki drugi agens sa pozitivnim hronotropnim osobinama. U nekim situacijama, može da bude neophodna ugradnja transvenskog pejsmejкера.

*Hipotenzija:* Intravenski treba primeniti tečnosti i neki od vazokonstriktora. Glukagon primenjen intravenski takođe može biti koristan.

*AV blok (drugi ili treći stepen):* Pacijenti treba da budu pažljivo praćeni i treba ih lečiti izoprenalinom u obliku infuzije ili ugraditi transvenski pejsmejker.

*Akutno pogoršanje srčane insuficijencije:* Intravenski treba primeniti diuretike, inotropne lekove i vazodilatatore.

*Bronhospazam:* Treba primeniti bronhodilatatore, kao što su izoprenalin,  $\beta_2$ -simpatomimetici i/ili aminofilin.

*Hipoglikemija:* Primeniti glukozu intravenski.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** inhibitori ACE, ostale kombinacije

**ATC šifra:** C09BX02

### Mehanizam dejstva

#### ***Perindopril***

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II. Angiotenzin konvertujući enzim, odnosno kininaza, je egzopeptidaza koja dozvoljava konverziju angiotenzina I u vazokonstriktorni angiotenzin II, kao i degradaciju vazodilatatornog bradikininu u inaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE rezultira u smanjenju angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege pri oslobađanju renina) i smanjene sekrecije aldosterona. S obzirom da ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE takođe dovodi i do povećane aktivnosti cirkulišućeg i lokalnog kalikrein-kininskog sistema (i time do aktivacije prostaglandinskog sistema). Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi dejstvu ACE inhibitora na smanjenje krvnog pritiska i delom je odgovoran za neka neželjena dejstva ovih lekova (npr. kašalj).

Perindopril deluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti ne pokazuju inhibiciju ACE aktivnosti u *in vitro* uslovima.

### ***Bisoprolol***

Bisoprolol je visoko selektivan  $\beta_1$ -adrenergički blokator bez intrinzičkih stimulišućih aktivnosti i bez relevantne stabilizacije membrane. Jedino pokazuje nizak afinitet za  $\beta_2$ -receptore glatkih bronhijalnih mišića i krvnih sudova, kao i za  $\beta_2$ -receptore koji regulišu metabolizam. Zbog toga se od bisoprolola, u načelu, ne očekuje da utiče na otpor u disajnim putevima, niti da ispolji metabolička dejstva posredovana  $\beta_2$ -receptorima.  $\beta_1$ -selektivnost bisoprolola izlazi izvan terapijskog raspona doza.

### Farmakodinamska dejstva

#### ***Perindopril***

##### *Hipertenzija:*

Perindopril je aktivan kod svih stepena hipertenzije: blage, umerene, teške; primećeno je sniženje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju.

Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor, što dovodi do sniženja krvnog pritiska. Kao posledica, dolazi do povećanja periferne cirkulacije, bez dejstava na srčanu frekvencu.

Protok krvi u bubrezima se, po pravilu, povećava, dok je brzina glomerularne filtracije obično nepromenjena.

##### *Srčana insuficijencija:*

Perindopril smanjuje srčani rad tako što smanjuje prethodno opterećenje srca (engl. *pre-load*) i naknadno opterećenje srca (engl. *after-load*).

#### ***Bisoprolol***

Bisoprolol nema značajna negativna inotropna dejstva.

Bisoprolol dostiže svoja maksimalna dejstva 3-4 sata nakon primene. Kao rezultat njegovog poluvremena eliminacije od 10-12 sati, bisoprolol deluje tokom 24 sata.

Maksimalna antihipertenzivna dejstva bisoprolola obično se postižu nakon 2 nedelje terapije.

Pri akutnoj primeni kod pacijenata sa koronarnom srčanom bolešću bez hronične srčane insuficijencije, bisoprolol usporava srčanu frekvenciju i smanjuje udarni volumen, što dovodi do smanjenja minutnog volumena srca i potrošnje kiseonika. Pri hroničnoj primeni smanjuje se inicijalno povišen periferni otpor. Smanjenje aktivnosti renina u plazmi je predloženo kao mehanizam dejstva koji se nalazi u osnovi antihipertenzivnog dejstva beta-blokatora.

Blokadom srčanih beta-adrenergičkih receptora, bisoprolol smanjuje odgovor na simpatičko adrenergičku aktivaciju. Ovo dovodi do usporavanja srčanog ritma i kontraktilnosti, čime se smanjuje potrošnja kiseonika u srčanom mišiću, što je željeno dejstvo kod angine pektoris udružene sa osnovnim koronarnim srčanim oboljenjem.

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### ***Perindopril***

##### *Hipertenzija:*

Perindopril je aktivan kod svih stepena hipertenzije: blage, umerene, teške; primećeno je sniženje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju.

Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor, što dovodi do sniženja krvnog pritiska. Kao posledica, dolazi do povećanja periferne cirkulacije, bez dejstva na srčanu frekvencu.

Protok krvi u bubrezima se po pravilu povećava, dok je brzina glomerularne filtracije obično nepromenjena.

Maksimalna antihipertenzivna aktivnost se postiže između 4 i 6 sati nakon davanja pojedinačne doze, a održava se tokom najmanje 24 sata: dejstvo leka pred narednu dozu iznosi oko 87-100% od maksimalnog dejstva.

Do sniženja krvnog pritiska dolazi brzo. Kod pacijenata koji ispolje odgovor na terapiju, normalizacija se postiže u roku od mesec dana i održava se bez pojave tahifilakse.

Prekid terapije ne izaziva povratno (engl. *rebound*) dejstvo.

Perindopril smanjuje hipertrofiju leve komore.

Potvrđeno je da, kod ljudi, perindopril ima vazodilatatorne osobine. On poboljšava elastičnost velikih arterijskih krvnih sudova i smanjuje odnos *tunica media*:lumen malih arterija.

Dodatna terapija tiazidnim diureticima postiže aditivno sinergističko dejstvo. Kombinacija ACE inhibitora i tiazida takođe smanjuje rizik od hipokalemije izazvane terapijom diureticima.

##### *Srčana insuficijencija:*

Studije sprovedene na pacijentima sa srčanom insuficijencijom su pokazale sledeće:

- sniženje pritiska punjenja u levoj i desnoj komori,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa.

U komparativnim studijama, prva primena perindopril-arginina u dozi od 2,5 mg kod pacijenata sa blagom do umerenom srčanom insuficijencijom nije bila povezana sa značajnim sniženjem krvnog pritiska u poređenju sa placebo.

##### *Pacijenti sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću:*

Studija EUROPA je bila multicentrična, internacionalna, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana klinička studija koja je trajala 4 godine.

12218 pacijenata uzrasta preko 18 godina je uključeno u studiju, od čega je, randomizacijom, 6110 pacijenata dobijalo perindopril-tercbutilamin u dozi od 8 mg (što odgovara 10 mg perindopril-arginina), a 6108 placebo.

Pacijenti ispitivane populacije imali su dokazanu koronarnu arterijsku bolest, bez kliničkih znakova srčane insuficijencije. Ukupno je 90% pacijenata ranije imalo infarkt miokarda i/ili se podvrglo koronarnoj revaskularizaciji. Većina pacijenata je, uz ispitivani lek, primala i konvencionalnu terapiju koja je uključivala inhibitore zgrušavanja, lekove za smanjenje vrednosti lipida u krvi i beta-blokatore.

Glavni kriterijum za praćenje efikasnosti je bio sastavljen od kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnog infarkta miokarda i/ili srčanog zastoja sa uspešnim oživljavanjem. Terapija perindopril-terbutilaminom u dozi od 8 mg (što je ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina) jednom dnevno je dovela do značajnog apsolutnog smanjenja primarnog parametra praćenja od 1,9% (smanjenje relativnog rizika za 20%, 95%CI [9,4; 28,6] –  $p < 0,001$ ).

Kod pacijenata sa infarktomiokarda i/ili revaskularizacijom u istoriji bolesti, apsolutno smanjenje primarnog parametra praćenja, u odnosu na placebo, je iznosilo 2,2%, što odgovara smanjenju relativnog rizika (engl. *relative risk reduction*, RRR) 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ).

U podgrupi pacijenata koji su lečeni beta-blokatorima u studiji EUROPA, a definisano u *post-hoc* analizi, dodavanje perindopрила terapiji beta-blokatorima (n=3789) dovelo je do značajnog apsolutnog smanjenja od 2,2% (smanjenje relativnog rizika za 24%, 95%CI [9,5; 36,4]) u odnosu na terapiju beta-blokatorima bez dodavanja perindopрила (n=3745), a na osnovu kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnog infarkta miokarda i/ili srčanog zastoja sa uspešnim oživljavanjem.

*Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):*

Dve velike randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) ispitivale su primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bila studija sprovedena na pacijentima sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u istoriji bolesti ili sa dijabetes melitusom tipa 2, sa dokazanim oštećenjem ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena na pacijentima sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale nikakvo značajno povoljno dejstvo na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i na mortalitet, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije, u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ovi rezultati su takođe značajni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora se, stoga, ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana za ispitivanje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću, ili sa obe ove bolesti. Studija je okončana pre vremena zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni, značajni neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i poremećaj funkcije bubrega) bili su učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

### ***Bisoprolol***

Ukupno 2647 pacijenata je učestvovalo u studiji CIBIS II. 83% pacijenata (n = 2202) su imali bolest NYHA klase III, a 17% (n = 445) NYHA klase IV. Pacijenti su imali stabilnu simptomatsku sistolnu srčanu slabost (ejekciona frakcija < 35%, na osnovu ehokardiografskog nalaza). Ukupni mortalitet je smanjen sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje od 34%). Uočeno je smanjenje iznenadne smrti (3,6% prema 6,3%, relativno smanjenje od 44%), kao i smanjen broj epizoda srčane slabosti koje su zahtevale prijem ispitanika u bolnicu

(12% prema 17,6%, relativno smanjenje od 36%). Konačno, pokazano je i značajno poboljšanje funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Uočeno je da su, tokom započinjanja terapije i titracije doze bisoprolola, ispitanici primljeni u bolnicu zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne srčane dekompenzacije (4,97%), ali ovi događaji nisu bili učestaliji od onih uočeni u grupi koja je primala placebo (0%, 0,3%, odnosno 6,74%). Tokom celokupnog perioda izvođenja studije, broj moždanih udara sa smrtnim ishodom ili posledičnim invaliditetom bio je 20 u grupi koja je primala bisoprolol, a 15 u grupi koja je dobijala placebo.

U studiji CIBIS III učestvovalo je 1010 pacijenata uzrasta  $\geq 65$  godina, sa blagom do umerenom hroničnom srčanom insuficijencijom (hronična srčana insuficijencija; NYHA klase II ili III) i ejectionom frakcijom leve komore  $\leq 35\%$ , a koji ranije nisu lečeni ACE inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima receptora angiotenzina. Pacijenti su lečeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила tokom 6 do 24 meseca, a nakon 6-mesečne inicijalne terapije samo bisoprololom, ili samo enalaprilom.

Kod ispitanika koji su primali inicijalnu 6-mesečnu terapiju bisoprololom uočen je trend povećanja učestalosti pogoršanja hronične srčane insuficijencije. U analizi podataka prema protokolu nije dokazana neinferiornost lečenja u kome je za inicijalnu terapiju korišćen bisoprolol u odnosu na lečenje u kome je za inicijalnu terapiju korišćen enalapril, mada su, u obe strategije inicijalne terapije za lečenje hronične srčane insuficijencije, uočene slične stope primarnog kombinovanog parametra praćenja – smrti i hospitalizacije na kraju ispitivanja (32,4% u grupi koja je primala inicijalnu terapiju bisoprololom, u odnosu na 33,1% u grupi koja je primala inicijalnu terapiju enalaprilom, u populaciji prema protokolu). Ova studija je pokazala da bisoprolol takođe može da se daje starijim pacijentima sa blagim do umerenim oblikom hronične srčane insuficijencije.

### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka o primeni leka Prestilol kod dece.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Prestilol u svim podgrupama pedijatrijske populacije za lečenje hipertenzije, koronarne ishemijske bolesti arterija i hronične srčane insuficijencije (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Brzina i obim resorpcije perindoprila i bisoprolola u leku Prestilol nisu značajno različite od brzine i obima resorpcije perindoprila i bisoprolola kada se uzimaju pojedinačno kao monoterapija.

### ***Perindopril***

#### Resorpcija

Posle oralne primene perindopril se brzo resorbuje, a maksimalna koncentracija u plazmi se postiže u vremenu od 1 sata. Poluvreme eliminacije perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

#### Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi oko 0,2 L/kg. Vezivanje perindoprilata za proteine plazme je 20%, prvenstveno za ACE, ali je zavisno od koncentracije.

#### Biotransformacija

Perindopril je prolek. 27% primenjene doze perindoprila dospeva u krvotok u obliku aktivnog metabolita, perindoprilata. Pored aktivnog perindoprilata, perindopril daje pet neaktivnih metabolita. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi se postiže u vremenu od 3 do 4 sata.

Pošto hrana smanjuje konverziju u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril-arginin treba uzimati oralno, u pojedinačnoj dnevnoj dozi, ujutru pre jela.

### Eliminacija

Perindoprilat se eliminiše urinom i poluvreme eliminacije nevezanog perindoprilata je otprilike 17 sati, što dovodi do postizanja stanja dinamičke ravnoteže unutar 4 dana.

### Linearnost

Pokazan je linearan odnos između doze perindoprila i njegove izloženosti u plazmi.

### *Posebne populacije:*

Eliminacija perindoprilata je smanjena u starijoj populaciji, kao i kod pacijenata sa bubrežnom ili srčanom insuficijencijom. Poželjno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, a u zavisnosti od stepena oštećenja (klirens kreatinina).

Klirens perindoprilata pri dijalizi je 70 mL/min.

Kinetika perindoprila je izmenjena kod pacijenata sa cirozom: hepatički klirens osnovnog molekula je smanjen na pola. Međutim, količina formiranog perindoprilata nije smanjena, tako da nema potrebe za prilagođavanjem doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

### ***Bisoprolol***

### Resorpcija

Bisoprolol se, skoro u potpunosti (> 90%), resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i, zahvaljujući svom slabom efektu metabolizma prvog prolaza kroz jetru (približno 10%), ima bioraspoloživost od približno 90% nakon oralne primene.

### Distribucija

Volumen distribucije iznosi 3,5 L/kg. Vezivanje bisoprolola za proteine plazme iznosi oko 30%.

### Biotransformacija i eliminacija

Bisoprolol se izlučuje iz organizma preko dva puta. 50% unete doze leka se metaboliše u neaktivne metabolite u jetri, koji se, nakon toga, izlučuju putem bubrega. Preostalih 50% se izlučuje u nemetabolisanom obliku preko bubrega. Ukupni klirens je oko 15 L/h. Poluvreme eliminacije iz plazme od 10 do 12 sati omogućava 24-časovno dejstvo leka nakon doziranja jednom dnevno.

### Posebne populacije

Kinetika bisoprolola je linearna i ne zavisi od uzrasta.

Budući da se eliminacija leka odvija u istom obimu preko bubrega i jetre, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrežnom insuficijencijom. Farmakokinetika leka nije ispitivana kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III), koncentracije bisoprolola u plazmi su veće, a poluvreme eliminacije je produženo u odnosu na zdrave dobrovoljce. Maksimalna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže je  $64 \pm 21$  nanogram/mL kod dnevne doze od 10 mg/dan, a poluvreme eliminacije iznosi  $17 \pm 5$  sati.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

## ***Perindopril***

U studijama hronične toksičnosti pri oralnoj primeni (kod pacova i majmuna), ciljni organ je bubreg, sa reverzibilnim oštećenjima.

Ni u *in vitro*, ni u *in vivo* studijama nije primećeno mutageno dejstvo.

Studije reproduktivne toksičnosti (pacovi, miševi, kunići i majmuni) su pokazale da nema znakova embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, ACE inhibitori, kao grupa lekova, ispoljavaju neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj, što dovodi do fetalne smrti i kongenitalnih malformacija kod glodara i kunića: uočene su lezije na bubrežima i povećanje peri- i postnatalnog mortaliteta. Plodnost nije bila oštećena ni kod mužjaka ni kod ženki pacova.

Karcinogenost nije primećena u dugotrajnim studijama sprovedenim na pacovima i miševima.

## ***Bisoprolol***

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Studije reproduktivne toksičnosti pokazale su da bisoprolol nema uticaja na plodnost ili na druge opšte reproduktivne ishode.

Kao i kod drugih beta-blokatora, velike doze bisoprolola deluju toksično kako na majku (smanjen unos hrane i gubitak telesne mase), tako i na embrion/fetus (povećana incidenca resorpcije, manja telesna masa mladunaca na okotu, zastoj u fizičkom razvoju), ali bez teratogenosti.

### Procena rizika za životnu sredinu:

Lek Prestilol sadrži poznate aktivne supstance perindopril i bisoprolol. Lek Prestilol se propisuje kao direktna zamena za pojedinačne doze perindopрила i bisoprolola, tako da nema povećanja rizika za životnu sredinu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### *Jezgro tablete:*

Celuloza, mikrokristalna tip 102 (E460)  
Kalcijum-karbonat (E170)  
Skrob, kukuruzni, preželatinizovan  
Natrijum-skrobglikolat tip A (E468)  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)  
Magnezijum-stearat (E572)  
Kroskarmeloza-natrijum (E468)

#### *Obloga (film) tablete:*

Glicerol (E422)  
Hipromeloza (E464)  
Makrogol 6000  
Magnezijum-stearat (E572)  
Titan-dioksid (E171)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)  
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 30 meseci.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 30 dana.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je polipropilenski kontejner za tablete sa zatvaračem od polietilena niske gustine koji sadrži oko 2 g desikanta (silika) i regulatorom izlaženja tableta iz kontejnera od polietilena niske gustine.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 kontejner za tablete sa 30 film tableta i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

Servier d.o.o.  
Milutina Milankovića 11a, Beograd – Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-02238-16-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

04.05.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2019.